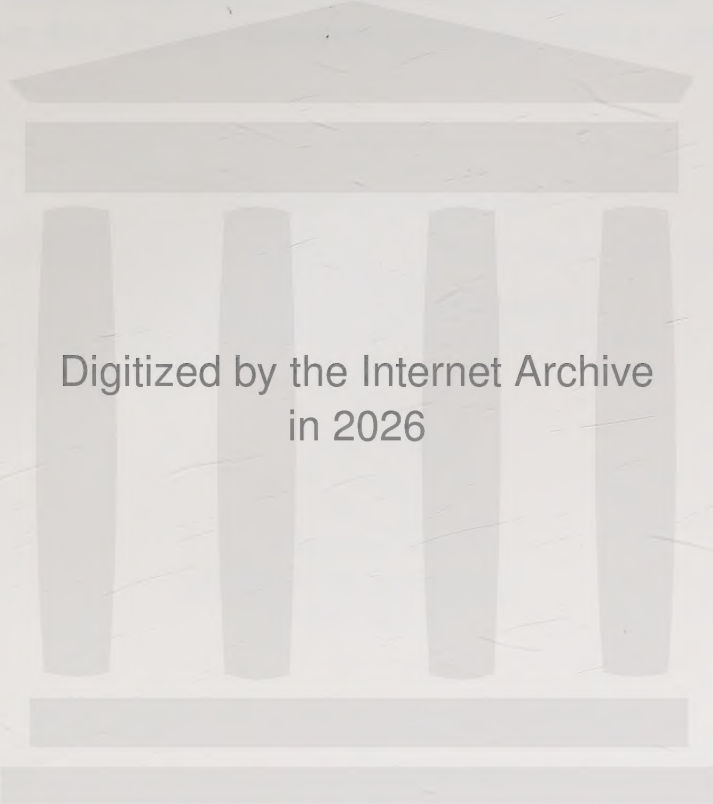


**Die Bedeutung der Keratohyalinkörner
für den Verhornungsprozeß der Epidermis**

Gerhard Büchtemann

1962

1962



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555208_0080

Die Bedeutung der Keratohyalinkörner für den Verhornungsprozeß der Epidermis

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Gerhard Büchtemann
aus Hamburg

München 1962

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Professor Dr. Th. NASEMANN
Correferent: Professor Dr. A. MARCHIONINI
Dekan: Professor Dr. A. HERRMANN

Tag der mündlichen Prüfung: 23.X.1962



Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	1
I. Auftreten, Morphologie, Entstehung und Histochemie der Keratohyalinkörner	
1. Das Auftreten der Keratohyalinkörner	2
2. Die Morphologie der Keratohyalin- körner	3
3. Die Entstehung der Keratohyalin- körner	5
4. Die Histochemie der Keratohyalin- körner	9
II. Das Wesen der Verhornung im Lichte der letzten achtzig Jahre	16
III. Diskussion	30
IV. Zusammenfassung	44
Nachwort	46
V. Literaturverzeichnis	47

Die Bedeutung der Keratohyalinkörner
für den Verhornungsprozeß der Epidermis.

Die intakte Hornschicht ist für viele Lebewesen (Huftiere, Vögel u.a.) insbesondere aber für den Menschen ein integrierender Bestandteil des Lebens. Die Schichten der Epidermis - deren äußerste, das Stratum corneum Träger dieser Hornsubstanz ist - sind seit langem bekannt. Jedoch ist es bis heute nicht restlos gelungen - trotz jahrzehntelangen, intensiven Bemühens und bei Kenntnis der Bausteine - klare Vorstellungen über die Synthese dieser Elemente zur fertigen Hornschicht zu schaffen.

Das gilt in besonderem Maße auch für die Keratohyalinkörner des Stratum granulosum und ihre Teilnahme an diesem Prozeß. Glaubte man Ende der zwanziger Jahre, dem Abschluß der UNNA-Periode, einen Schlußstrich unter das Für und Wider ihrer Beziehung zum Verhornungsprozeß mit der Behauptung: "Mit den Körnern beginnt die außerordentlich merkwürdige Umwandlung der Epidermiszellen in die Hornschicht" (HOEPKE 1927) ziehen zu können und schien überhaupt die Diskussion über das Wesen der Verhornung zu dem Zeitpunkt beendet, so warfen die völlig neuen Befunde aus Histochemie und Elektronenmikroskopie erneut Zweifel auf das bisher Erreichte.

Es ist daher gerechtfertigt, das in mehr als achtzig Jahren Veröffentlichte über die Keratohyalinkörner an sich und ihre Beziehung zum Verhornungsprozeß im besonderen zusammenzutragen, um daraus ihre mögliche Bedeutung für die Keratinisation ableiten zu können.

I. Auftreten, Morphologie, Entstehung und Histochemie
der Keratohyalinkörner.

1. Das Auftreten der Keratohyalinkörner.

Von AUFHAMMER (zit. nach UNNA 1921) 1869 entdeckt, war LANGERHANS (zit. nach UNNA 1921) der erste, der eigenartige Körner in den obersten, also ältesten Stachelzellen mit Pikrokarmün als einen regelmäßigen Befund nachwies. UNNA (1921) konnte 1876 nicht bloß die körnigen Zellen von LANGERHANS (zit. nach UNNA 1921) als ein konstantes Produkt der gesamten Oberhaut bestätigen, sondern er fand auch regelmäßige Übergänge von ihnen zu den Hornzellen. Damit war eine neue Oberhautschicht sichergestellt, eine Übergangsschicht zwischen Stachel- und Hornschicht: die Körnerschicht. WALDEYER (zit. nach UNNA 1921 und 1928) nannte sie Keratohyalinkörner, "da die Substanz der Körner mit dem Hyalin von RECKLINGHAUSEN (zit. nach UNNA 1928) übereinstimmte und aus ihrer Verbindung mit protoplasmatischen Teilen der Zelle Hornsubstanz entstehen würde". Von ERNST (1898) und FLESC (1958) wird diese Namengebung abgelehnt, da weder Hyalin noch Keratin in den Körnern enthalten ist. Diese Behauptung trifft zu. Trotzdem wird man sich nicht entschließen können, den zum Begriff gewordenen Namen der Keratohyalinkörner zu ändern.

Die Keratohyalinschicht ist ein in normal verhornender Haut stets vorkommender Bestandteil. Sie fehlt, wo die Verhornung abnorm ist, wo sich die Hornzellen nicht bis zu platten Schuppen fortbilden, sondern kernhaltig bleiben (Parakeratose) (UNNA 1921, PINKUS 1927). Die Keratohyalinschicht ist in ihrer Stärke abhängig von der Ausbildung der Cutispapillen oder der Größe der interpapillären Retezapfen.

Wo die Papillen gering ausgebildet, zerstreut vorhanden sind (behaarte Haut, Wange) ist die Keratohyalinlage einschichtig oder sogar lückenhaft. Der Handrücken mit deutlichen Papillen hat zwei bis drei, die Handfläche zwei bis sechs Lagen. Je dicker die Keratohyalinschicht, je dicker ist die Hornschicht. An der gewöhnlichen, dünnen Epidermis der meisten Körperstellen, wo auch die Hornschicht sehr locker und dünn ist, besteht die Keratohyalinschicht aus ein bis drei Zellenlagen mit feinen staubförmigen Körnern. In den Schweißdrüsenöffnungen dieser Hautstellen ist das Keratohyalinmaterial grobkörniger, dunkler, die Schicht deutlicher. In den Öffnungen der Haarfollikel ist das Keratohyalin sehr deutlich zu sehen; hier besteht es weniger aus kornähnlichen Gebilden, sondern mehr aus tropfenförmigen Körpern.

2. Die Morphologie der Keratohyalinkörner.

Die Morphologie der Keratohyalinkörner wird in Licht- und Elektronenmikroskopie recht einheitlich beschrieben. ZABLUDOWSKY (1880) sieht in ihnen tropfenartige Gebilde, UNNA (1913) spricht von eigentümlich glänzenden Körnern, zeigt ihr Lichtbrechungsvermögen und stellt in einer späteren Arbeit fest (UNNA 1928), daß die Form der Körner verschieden ist, wenn das Keratohyalin mit Hämatein und Alaun, dem Hauptfärbemittel seines basischen Eiweißes einfach gefärbt wird oder wenn man auf seine Überfärbung eine Entfärbung folgen läßt. Bei progressiver einfacher Färbung erscheint unter der Hornschicht ein dunkles, zusammenhängendes Netz mit massig eingesprengten Körnern, von grober, eckiger, unregelmäßiger Form und verschiedener Größe. Nach Entfärben mit saurem Alkohol treten die Keratohyalinkörner deutlich als ein Schwarm feiner verschiedener, glatter, rundlicher, voneinander isolierter Körner hervor. Sie sind am dichtesten um den Kern gelagert, werden um den äußeren

Rand der Epithelzelle immer spärlicher und feiner. Die Unregelmäßigkeit an Form und Größe erwähnt auch BIZZAZZO (1909).

Die erste elektronenmikroskopische Arbeit über die Keratohyalinkörner stammt von PEASE (zit.n.HORSTMANN u.KNOOP, 1957) 1952. Er beschreibt sie als unregelmäßige, knochenähnliche Gebilde und weist auf die Nadelform der Schollen hin. MEIROWSKY und FREEMANN (1953) stellen an den Körnern die gleichen Haken, Ecken, Stacheln und Vorsprünge fest, wie sie den Hornsubstanzen eigen sind. Auch sehen sie im Keratohyalin eine lebende Struktur, die wächst, Seitenzweige bildet und Vacuolen enthält. LADEN, LINDEN, ERICKSON (1955) stellen neben dem länglichen und unregelmäßigen Aussehen ebenfalls feine Ausläufer an den Keratohyalinkörnern fest, die große Ähnlichkeit mit den Keratinfasern haben. ZELICKSON (1961) beschreibt das charakteristische, in großen Mengen auftretende elektronendichte Keratohyalinmaterial im Stratum granulosum, die Verteilung der Keratohyalinkörner über das ganze Cytoplasma, ihr Wachstum an Zahl und Größe bei Näherung an das Stratum corneum. Bei stärkerer Vergrößerung sieht er in einigen Körnern eine innere Struktur - Anzeichen für Tonofilamentbündel in ihnen. Keratohyalin ist nach ZELICKSON (1961) entschieden elektronendichter als das Material, das die Tonofilamente in den unteren Hautschichten umscheidet. Diese Substanz hält die Filamente zu größeren und kompakteren Bündeln zusammen.

HORSTMANN und KNOOP (1957) bestätigen die Befunde von PEASE (1951) und die Auffassung von ZELICKSON (1961), nach der sich die Keratohyalinkörner den Tonofibrillen auf- oder einlagern. Auch HORSTMANN und KNOOP (1957) glauben, daß die Keratohyalinkörner in die Fibrillen eindringen, wo sie ihnen aufliegen. Man kann die fibrilläre Struktur nicht selten noch im Keratohyalinmaterial erkennen. Das

stachelige Aussehen der Keratohyalinschollen kommt dadurch zustande, daß rundliche Gebilde des fibrillären Materials ausgespart bleiben. Das gesamte fibrilläre Material ist niemals durch Keratohyalingranula überdeckt.

BRODY (1959), der die Unterschiedlichkeit an Form und Größe und ihr hauptsächliches Vorkommen im Cytoplasma hervorhebt, meint, daß die Granula durch Einverleibung der Tonofilamente wachsen. Auch lassen die Körner in den Zellen des Stratum granulosum und in den Übergangszellen ein Muster erkennen, das einen Vorläufer in der Entwicklung des Keratinmusters darstellt. In einer späteren Arbeit beschreibt BRODY (1960) die Verteilung der Körner über das ganze Cytoplasma, ihr Auftreten in allen Größen und Formen, von kleinen, runden Körnern mit einem Durchmesser von 0,2 μ bis zu großen, länglichen, unregelmäßigen Massen reichend, die das Cytoplasma mehr oder weniger ausfüllen. Es läßt sich eine Größenzunahme der Keratohyalingranula vom Stratum spinosum zum Stratum lucidum hin verfolgen.

HORSTMANN (1957), der diese Befunde wiederholt bestätigt, sieht in der Keratohyalinschicht ein vollkommenes Verschwinden der Golgielemente und Mitochondrien, Fragmentierung der Tonofibrillen und eine Ausstoßung von Nucleolar-material - Beobachtungen, die für die Frage nach der Entstehung der Keratohyalinkörner von Interesse sind.

3. Die Entstehung der Keratohyalinkörner.

Hier sieht man sich einer Fülle gegensätzlicher Auffassungen gegenübergestellt. Bis heute ist noch keine einheitliche Meinung darüber erzielt worden, aus welchen Zellbestandteilen - Kern, Nucleolus, Cytoplasma, Mitochondrien -

die Keratohyalinkörner stammen. Die Erörterung dieser Frage ist von Wichtigkeit, wenn man die Körner nicht bloß - wie PETERSEN (zit. nach HORSTMANN 1957) und SELBY (1957) - als eine Art Abfallprodukt der Zelle betrachtet und damit von vorneherein ihre mögliche Bedeutung im Geschehen des Verhornungsvorganges ablehnt.

ERNST (1898) meint, daß die Keratohyalinkörner in Beziehung stehen zum Kern. Bei fehlendem Stratum granulosum lassen sich die Kerne bis in die höchsten Hautschichten beobachten. Auch bei der Psoriasis, als Beispiel einer Parakeratose, fehlen die Keratohyalinkörner; hingegen sind die Kerne bis in die obersten Hautschichten feststellbar.

ROSENSTADT (1899) beobachtet Keratohyalinkörner vorwiegend an der Kernwandung. Er sieht aber auch Granula, die als aus dem Kern kommend gedeutet werden müssen und sogar in der Mitte des Kernes nachweisbar sind. Der Kern bildet sich bei Vermehrung der Körner allmählich zurück. Er produziert eine Substanz, die weder dem Chromatin noch dem Nuclein des Kernes identisch ist. Es handelt sich bei den Keratohyalinkörnern um ein besonderes Stoffwechselprodukt des Kernes, bei dessen successiver Ausscheidung der Kern in demselben Maße seine Lebensfähigkeit einbüßt. ROSENSTADT (1899) räumt bereits die Möglichkeit ein, daß das Protoplasma in noch größerem Maße als der Kern an der Bildung der Keratohyalinkörner beteiligt ist.

RABL (1899) hält die Herkunft des Keratohyalin für unbefriedigend geklärt. Trotzdem mißt er dem Kern die Hauptrolle für die Keratohyalinentstehung bei. Auch glaubt er, daß Keratohyalin nicht metamorphisiertes Chromatin, sondern Umwandlungsprodukt eines nicht näher bekannten Kernbestandteiles ist. MERTSCHING (zit. nach PATZELT 1926) hält Keratohyalin für ein Degenerationsprodukt des Kernes,

POSNER (zit. nach UNNA 1921) für ein Gerinnungsprodukt, das beim Austreten des Kernsaftes im Protoplasma entsteht. Auch SOGNAES (zit.n.HOPSTMANN u.KNOOP 1957) und ALBRIGHT (zit.n.HOPSTMANN u.KNOOP 1957) sprechen sich dafür aus.

Erstmals beschreibt KREIBICH (1915) die Abstammung der Keratohyalinkörner aus dem Kern unter Vermittlung des Nucleolus. Dieser Auffassung schließen sich NATHAN und HERXHEIMER (1916) und LUDFORD (1924) anhand eines Falles von Pemphigus vegetans an, in dem sie mit aller Deutlichkeit den Ablauf der Keratohyalin-Bildung bis zur von Keratohyalinschollen erfüllten Kernhöhle demonstrieren. Es wird der Prozeß der Keratohyalin-Bildung in Übereinstimmung mit KROMAYER (zit. nach BIZZOZERO 1909) unter die nekrobiotischen Prozesse eingereiht. UNNA (1921) und RABL (zit. nach UNNA 1921), später auch POSNER (zit. nach UNNA 1921) meinen - aufgrund tinktorieller und morphologischer Umstände - daß die "eigentümliche Bildung" des Keratohyalin aus der Verbindung eines Kernzerfallsproduktes mit einem Bestandteil des Plasmas entsteht. Bei Anwendung der Mikrochemie, insbesondere der chromolytischen Methode, bestätigen UNNA (1921) und RABL (zit. nach UNNA 1921) die Befunde von KREIBICH (1915), HERXHEIMER und NATHAN (1916).

Zahlreiche Forscher, auch jene aus der elektronenmikroskopischen Ära, sehen keinen Zweifel in der Entstehung der Keratohyalinkörner aus dem Protoplasma. ZABLUDOWSKY (1880) beobachtet im Protoplasma der entsprechenden Schicht junger Hühnerembryonen größere und kleinere "tropfenartige Gebilde", die sich aus dem Protoplasma bilden. SPIER und v. CANEGHEM (1957) bekräftigen die Deutung des Keratohyalin als Kondensationsprodukt ribonucleinsäurehaltiger, beizensaurer Eiweißstrukturen, die "zumindest vorwiegend" aus dem Cytoplasma entstehen dürften. CHARLES (1959) hält

die Keratohyalinkörner für den ersten Cytoplasmanieder-schlag. ZELICKSON (1961) sieht keine kennzeichnende Beziehung zum Kern, Nucleolus oder der Membran, so daß lediglich das Cytoplasma als Entstehungsort infrage kommt. WALDEYER (1900) stellt die Körner erstmalig im Cytoplasma fest, meint aber, daß sie der Interfibrillarsubstanz, dem Spongioplasma UNNAs entstammen. Diese Vorstellung wird auch von APOLANT (1902) und BERING (1905) vertreten, obwohl letzterer die Keratohyalinkörner hauptsächlich als Cytoplasmastoffwechselprodukt ansieht.

KROMAYER (zit. nach HOEPKE 1927), PATZELT (1928), RENAUT (zit. nach HOEPKE 1927), PASSINI (zit. nach PATZELT 1926), in neuerer Zeit auch BRODY (1960) glauben, daß die Keratohyalinkörner aus den Tonofibrillen stammen. Diese Ansicht kann mit Berechtigung durch die Untersuchungen von UNNA (1921), RABL (1897), KREIBICH (1915), PEASE (zit. nach SELBY 1957), HORSTMANN und KNOOP (1957), PINKUS (1960), ZELICKSON und HARTMANN (1961), die das Nebeneinander beider Bestandteile im Stratum granulosum und teilweise sogar ein Wachstum von Fibrillen aus den Körnern zeigen können, als widerlegt betrachtet werden. Auch die Äußerungen HOEPKES (1927): "Keiner hat recht, wenn behauptet wird, die Granula entstünden nur aus Kern, nur aus Cytoplasma, nur von den Tonofibrillen. Kern, Cytoplasma, Tonofibrillen sind alle an der Bildung der Keratohyalinkörner beteiligt", sind nicht geeignet, eine Klärung herbeizuführen.

Aus dem Dilemma herauszufinden, scheint der Histochemie vorbehalten zu sein. Kenntnis der Histochemie der Keratohyalin granula ist neben der der Morphologie Vorbedingung für die Beurteilung der Frage, ob die Körner eine Rolle im chemischen Reaktionsablauf der Verhornung spielen.

4. Die Histochemie der Keratohyalinkörner.

Die Keratohyalinkörner bieten färberisch ein mannigfaches Bild. Nicht nur mit basischen Farbstoffen (Methylenblau, Fuchsin, Safranin u.a.), sondern auch mit sauren (Hämatein, Pikrocarmin u.a.) lassen sie sich ausgezeichnet darstellen. UNNA (1921) färbte sie mit Osmiumsäure.

Die Färbemethode mit Kresylechtviolett zum Nachweis von Globulin in den Körnern hat insofern Bedeutung erlangt, als HERXHEIMER und NATHAN (1916) - wie oben angeführt - die Entstehung der Granula aus dem Kern bei einem Fall von Pemphigus vegetans beobachten konnten. Auch liefert diese Färbemethode für FICK (1904) den indirekten Beweis dafür, daß die Körner nicht aus dem Protoplasma entstehen, weil sie eine Metachromasie gegenüber dem Protoplasma zeigen.

UNNA (1921), dessen grundlegende mikrochemische Untersuchungen für die damalige Zeit richtungsweisend waren, zeigte die nahe Beziehung des Keratohyalin zum Kern durch die besonders starke Affinität beider zum Hämatein und Alaun. Diese tinktorielle Verwandtschaft fiel umsomehr ins Gewicht, als sich das Trichohyalin der Haarwurzel - eine dem Keratohyalin analoge hyaline Bildung in den Mutterzellen der verhornenden Haarzellen - gerade durch Abweisung des Farbstoffes auszeichnet, während es andere Färbeverwandtschaften mit dem Keratohyalin teilt. Bei der Entstehung des Trichohyalins in der Wurzelscheidenzelle bleibt im Gegensatz zum Keratohyalin der Kern erhalten und geht nicht in Trichohyalin auf. KREIBICHs (1915) Untersuchungen am spitzen Condylom zum Nachweis des Chromatins und Nukleolinmaterials im Keratohyalin, das unter Vermittlung des Nucleolus ausgeschieden wird, wurde - wie die Arbeit von HERXHEIMER und NATHAN (1916) - in das Konzept UNNAs aufgenommen. Dadurch war für ihn der Nachweis des

seiner Herkunft nach unbekannten Globulins aus dem Nucleolus erbracht. Das Globulin wandert in das Cytoplasma und verbindet sich dort mit der aus dem Kern freiwerdenden oxyphilen Substanz. Ungeklärt blieb die erhebliche Mengenzunahme des Keratohyalin in den älteren Stachelzellen, die oft die Masse von Kern und Kernkörperchen überwog. Hier gelang UNNA (1921) der Nachweis, daß auch das Granoplasma in den Komplex von löslichem oxyphilen Chromatin und Kernkörperchen-Globulin eingeht.

Die Bildung der Keratohyalinkörner beginnt (UNNA (1927)), wenn den Kernen der Stratum-Granulosum-Zellen der Sauerstoff mangelt. Das die Epithelkerne einhüllende Nukleoproteid zerfällt und aus seinem Zerfall entsteht das Keratohyalin. Dabei verbindet sich das basische Mesoplastin, das Hauptzerfallsprodukt, mit dem freigewordenen sauren Globulin des Nucleolus und der sauren Cytose des Zelleibes zu einem neuen festen Eiweißkomplex.

Die Untersuchungen von ROSENSTADT (1903) und RABL (1899), die beide die Anwesenheit von Chromatinmaterial im Keratohyalin bestritten, schienen dadurch widerlegt. Sie wurden aufs neue durch Anwendung der Nuklealfärbung nach Feulgen bestätigt. NÜRNBERGER (1920) stellte eine Feulgen-negative Reaktion der Keratohyalinkörner fest. Trotzdem folgert er daraus, daß das Keratohyalin vom Kern abstammt. Er glaubt auch dadurch bewiesen, daß Keratohyalin keine Nucleinsäuren vom Typ der Thymonucleinsäuren enthält. LEUCHTENBERGER und LUND (1951) erhalten das gleiche negative Ergebnis der Feulgenreaktion. Sie lehnen aber die Herkunft der Körner aus Chromatinmaterial ab, sehen in ihnen kein Zellzerfallsprodukt, sondern weisen die anabole Aktivität dieser Schicht nach. Es besteht zwar in den Kernen des Stratum granulosum etwa die gleiche Menge an Desoxyribonucleinsäure wie in pyknotischen Kernen, doch kann im Vergleich zur Malphigi-

schen Schicht keine Abnahme an Desoxyribonucleinsäure registriert werden und es besteht kein Mangel an Desoxyribonucleinsäure, der während des Entstehungsprozesses der Körner im Cytoplasma hätte auftreten können. LEUCHTENBERGER und LUND (1951) untersuchten die Körner mit der von BRACHET (zit. nach LEUCHTENBERGER und LUND 1951) entwickelten Methode auf Ribonucleinsäure und stellten in ihnen einen hohen Ribonucleinsäuregehalt fest.

Zu dem gleichen Resultat kamen auch MOBERGER und DE (1955), die den hohen Ribonucleinsäuregehalt der Körner aufgrund der beträchtlichen Absorption von ultraviolettem Licht von 260 m feststellten. Die Absorption wird zugleich zurückgeführt auf die wachsende Konzentration an organischem Material, das gleichzeitig das Trockengewicht der Haut zur Oberfläche hin ansteigen läßt. MOBERGER und DE (1955) sehen in dem hohen Ribonucleinsäuregehalt Ausdruck der anabolen Aktivität der Körnerschicht. Diese ist aber mehr noch bedingt durch Schwefel enthaltende Aminosäuren und Kohlenhydrate, wie auch die Basophilie der Körner vornehmlich die Anwesenheit von Säuregruppen außer den Nucleinsäuren anzeigen soll. Der sich hier erneut einschleichende Zweifel in der Auslegung der Untersuchungsergebnisse wird durch die Äußerungen von STEIGLEDER (1957) verstärkt, der die Anwesenheit von Desoxyribonucleinsäure in den Körnern mit Bestimmtheit, die der Ribonucleinsäure mit größter Wahrscheinlichkeit ablehnt. Er stellt ebenfalls eine starke Basophilie der in den obersten Spinalzellschichten fest, die als Anreicherung der Ribonucleinsäure gedeutet werden kann.

Der Gramfärbung, von WOLF (zit. nach SIEBERT 1958) angewendet, war es vorbehalten, vier verschiedene Granulatypen in verhornten Zellen nachzuweisen: alpha-, beta-, gamma-, delta-Granula, von denen die alpha-Granula stark grampositiv und am Anfang eines jeden Verhornungsprozesses zu finden sind. Dieser Typ dürfte identisch mit den Keratohyalin-

körnern seir. ERNST (1898), SIEBERT (1958) und PINKUS (1960) bestätigen das gleiche färberische Verhalten. SELBY (1957) beschreibt ebenfalls verschiedene Granula, von denen die größten extrem unregelmäßig in Größe und Aussehen sind und am ehesten den Keratohyalinkörnern entsprechen können.

SIEBERT (1958) und PINKUS (1960) kamen auch nach Blockierung der Sulfhydrylgruppen zu dem oben angeführten gleichen färberischen Ergebnis, während sich die übrigen Granula gramnegativ verhielten.

Damit wird bereits angezeigt, daß die Keratohyalinkörner keine Sulfhydryl- und Disulfidgruppen enthalten. Ein gleiches Ergebnis zeigen die Untersuchungen von CHARLES (1959), LADEN, GETHNER, ERICKSON (1957), MONTAGNA, EISEN, RADE¹ MACHER, CHASE (1954).

Zur Chemie der Körner ist weiterhin zu erwähnen, daß neben UNNA (1913) auch ROTHMAN (1954) die Beziehung der Keratohyalinkörner zum Hyalin hervorhebt, weil sie in schwach alkalischen Lösungen anschwellen. Keratohyalin ist in starken Mineralsäuren löslich, in Pepsinsalzsäure verdaulich - dies im Gegensatz zum Keratin. Auch löst es sich im Gegensatz zur Kernsubstanz nicht in schwachen Lösungen von Alkalien und kohlensauren Alkalien in der Kälte. MOULIN-BUITENZORG (1923) stellt fest, daß sich die Körner in 1%-iger Kalilauge lösen. Die Stellen der Granula bleiben als farblose Lücken übrig.

Eine endgültige Entscheidung darüber, ob die Keratohyalinkörner aus Eiweißkörpern bestehen, wie vorwiegend den Arbeiten UNNAs (1928) zu entnehmen ist und wie es BLASCHKO (zit. nach PATZELT 1926) vermutet, wenn er die Körner für eine fest-weiche, eiweißähnliche Substanz ansieht, die

eine Vorstufe des Keratins darstellen soll, fällt auch ROTHMAN (1929) nicht. Histochemische Löslichkeitstests zeigten, daß sie möglicherweise aus Proteinen bestehen oder Eiweißzerfallsprodukte sind. Aber tatsächlich wurde nicht nachgewiesen, daß sie sich zusammenballen oder mit Eiweißfällungsmitteln ausfallen.

SCHMIDT (zit. nach ROTHMAN 1954) und PARKHURST (zit. nach ROTHMAN 1954) zeigten durch Farbmethoden mit unoxydiertem Hämalaun-Eosin, daß Eisen oder Kupfer in den Körnern enthalten ist. NADEL (zit. nach CHARLES 1959) und WODINSKY (zit. nach CHARLES 1959) demonstrieren das Fehlen von alkalischer Phosphatase.

LENSING (zit. nach ROTHMAN 1954) und OPDYKE (zit. nach ROTHMAN 1954) haben mittels Spodogrammen nachgewiesen, daß die Granula reich an Calcium-Salzen sind, ein Ergebnis, daß sich mit den Befunden von GANS (1930) deckt.

BRODY (1960) gibt die Affinität der Keratohyalinkörner zum Uranylacetat an. Auch wird von ihm ein Wechsel im Stadium granulosum in der Affinität zum Uranylacetat beobachtet, der möglicherweise auf den chemischen Wechsel hinweist, der mit der Keratinbildung auftritt.

Von GIROUD und BULLIARD (1928) wurde hervorgehoben, daß Glutathion am reichlichsten im Stratum granulosum auftritt, um im Stratum corneum plötzlich zu verschwinden.

LIEBREICH (zit. nach ROTHMAN 1929) hatte angenommen, daß Cholesterinesterbildung und Verhornung in engem Zusammenhang miteinander stehen. Er hatte die im Verlaufe der Verhornung auftretenden mikroskopischen Elemente Keratohyalin und Eleidin als Eiweiß- Cholesterinfettmischungen angesprochen, bzw. als Vorstufe der Cholesterinfette bezeichnet.

LEWIN (zit. nach ROTHMAN 1954) glaubte die Anwesenheit von Cholesterinestern gerade im Stratum granulosum mit der Liebermann-Burckhardtschen Reaktion im mikroskopischen Schnitt nachweisen zu können. Diese Reaktion wurde als unstatthaft abgelehnt. GOLODETZ (zit. nach ROTHMAN 1929) hatte gezeigt, daß das Cholesterin lediglich in den Basalzellen zu finden ist. Auch BUZZI (zit. nach ROTHMAN 1929) und SANTI (zit. nach ROTHMAN 1929) konnten die Befunde von LEWIN (zit. nach ROTHMAN 1954) nicht bestätigen. War von UNNA und GOLODETZ (1907) die Frage lange geklärt, so konnte sich schließlich ROTHMAN (1929) ebenfalls dafür aussprechen, daß den Keratohyalinkörnern jede für Fette und Lipide auch einigermaßen charakteristische Eigenschaft fehlt.

In den hier gezeigten histochemischen Befunden ist keine grundlegend einheitliche Linie zu erkennen. Trotzdem geben uns diese Daten Anhaltspunkte für den Entstehungsmodus der Keratohyalinkörner.

Mit Berechtigung wird man sich mehr und mehr der Auffassung anschließen, daß die Keratohyalinkörner nicht aus dem Kern, sondern vorwiegend aus dem Cytoplasma stammen. SELBY (1957), die neben den Granula einen intakten Kern im Stratum granulosum sieht - das gleiche gilt auch für HORSTMANN u. KNOOP (1957), ZELICKSON (1961) u.a. - hat sich dafür ausgesprochen. Insbesondere auch SPIER (1957), der Keratohyalin als Kondensationsprodukt ribonucleinsäurehaltiger Eiweißstrukturen ansieht, die aus dem Plasma entstehen dürften.

Darüber hinaus wird der Nucleolus als mitverantwortlicher Ursprungsort für die Granulabildung in das System der Keratohyalinkörner-Entstehung einzubeziehen sein.

Wie sollte gerade ihr Ribonucleinsäuregehalt zu erklären sein, wo wir durch die Untersuchungen von CASPERSSON (zit. nach BÜCHNER 1956) wissen, daß die Ribonucleinsäure vorwiegend aus dem Nucleolus stammt und durch Ausschleusung vermittels der Poren der Kernmembran in das Cytoplasma gelangt.

Die Bildung der Keratohyalinkörner ist kein einheitliches, sondern ein komplexes Geschehen, an dem verschiedene, bis jetzt noch nicht bis in alle Einzelheiten geklärte Vorgänge ihren Anteil haben.

Zur Beantwortung dieses wichtigen Fragenkomplexes werden möglicherweise die Arbeiten UNNAS (1921) aufs neue zur Geltung kommen, die den Sauerstoffmangel als unabdingbaren Faktor für die Verhornung in den Vordergrund stellten. Kennen wir aus der Zellpathologie die Bedeutung und Wichtigkeit der Anoxämie für die daraus resultierenden Umbildungen an Kern und Cytoplasma - ein Hinweis, die Voraussetzungen für die im Inneren der Zelle sichtbaren Veränderungen auch außerhalb der Zelle zu suchen.

BARGMANN (1956) schreibt, daß die Bildung der Keratohyalinkörner in Dunkel gehüllt ist. ROTHMAN (1954) äußert sein Bedauern darüber, daß man trotz siebzigjähriger Kenntnis der Keratohyalinkörner nichts Genaues über ihre Herkunft und Zusammensetzung sagen kann.

Trotzdem: hier sind eine Reihe morphologischer und chemischer Daten aufgezeigt, die uns berechtigen, dem Fragenkomplex Keratohyalinkörner und Verhornung vertieft nachzugehen. Dazu ist es notwendig, das Wesen der Verhornung in groben Zügen zu skizzieren.

II. Das Wesen der Verhornung im Lichte der letzten achtzig Jahre.

Das in Jahrzehnten geschaffene Pionierwerk UNNAs gilt noch heute als Fundament für die Erforschung des Verhornungsproblems. Dabei ist vieles Neue Altes in moderner Nomenklatur.

UNNA (1896) schreibt: für den Chemiker sind drei Punkte zu beachten. 1. In normalen Hornzellen beschränkt sich die Verhornung nur auf den äußersten Zellensaum. 2. Der Kern, das Keratohyalin und Eleidin haben mit dem Verhornungsprozeß nichts zu tun. 3. Das Keratin ist ein einfacher chemischer Körper, der vielleicht dem Protoplasma in gewisser Beziehung sehr nahe steht.

UNNA (1908) über die Bedeutung und Zusammensetzung der Hornsubstanzen: "Hornsubstanzen finden sich alle nur an der Außenseite des tierischen Körpers, entstehen aus dem Ektoderm, niemals aus dem Mesoderm. Wenn man einen Teil des Ektoderms entfernt, so verhornt die Wunde nicht." Es liegt also bei der Verhornung eine bestimmte eigentümliche Veränderung gerade nur der Oberhautzellen vor. Die Analyse zeigt lediglich eine einfache Ansammlung von Zellen im Gegensatz zum Mesoderm, wo die mesodermalen Elemente (Blut, Bindegewebe, Elastin usw.) gefunden werden können. Der Prozeß der Verhornung tritt innerhalb der Zellen ganz plötzlich auf und zwar in einer einzigen Zellenlage.

Hornsubstanz ist ein trockenes und dadurch transparentes Gewebe, das mehr Schwefel als gewöhnliches Eiweiß enthält und in Pepsinsalzsäure unverdaulich ist. Mikroskopische und mikrochemische Analyse zeigten, daß die Hornsubstanz nicht einheitlich ist. Man kann nach ihrem Verhalten

gegenüber rauchender Salpetersäure drei verschiedene Keratine A, B und C unterscheiden. Keratin A und Keratin B kommen für den Menschen in Betracht.

Der Randsaum der der Außenwelt zugekehrten Epithelzellen besteht aus dem widerstandsfähigsten aller Hornprodukte, dem Keratin A. Schon in der unverhornten Zelle ist bei gewissen Färbungen diese äußerste Peripherie der Zellen, die später das Keratin A bildet, an ihrer geringen Tingibilität zu erkennen. Der Inhalt der menschlichen Hornzelle besteht aus Keratin B und löslichen Eiweißstoffen. Das prozentuale Verhältnis der Oberhaut: 13 % Keratin A, 10 % Keratin B, 77 % löslicher Rest.

Der Prozeß der Verhornung ist nicht so aufzufassen, als ob sich das ganze Zelleneiweiß in Keratin verwandelt. In allen Hornsubstanzen befinden sich noch sehr viel leichtverdauliche Eiweißkörper, die in die Klasse der Hornalbumosen gehören (UNNA 1910). Die Fußsohlenhaut enthält nicht weniger als 77 % Hornalbumosen.

JUDIN (zit. nach UNNA 1910) und v.BERGMANN (zit. nach UNNA 1910) zeigten, daß das Keratin B dem aus Keratin A bestehenden Zellmantel eng anliegt, während ein mehr zentral oder exzentrisch gelegener mittlerer Zellabschnitt von den Hornalbumosen angefüllt wird. Die aus Keratin A bestehende Hülle der Hornzelle - so schreibt UNNA (1910) - wird aus der Membran der Stachelzelle gebildet.

Für die Bildung der inneren Zellteile kommt hauptsächlich das Keratohyalin in Betracht, welches in der Verhornungszone wesentliche Veränderungen durchmacht. Parallel mit seinem Schwunde tritt in der infrabasalen Hornschicht Glykogen auf, das diffus in den Zellen verbreitet und als Glykoproteid an Eiweiß gebunden ist. Aus dem Abbau des

Keratohyalin gehen die Hornalbumosen der Hornzellen hervor. Man findet in den Hornzellen reichlich Albumosen, wenn über den Papillen ein großer Reichtum an Körnerzellen herrscht. Zwischen den Papillen bilden sich dagegen über keratohyalinarmen Zellen die an Keratin B reichen Zellen.

UNNA (1914, 1928) kommt in seinen in den Jahren 1914 und 1928 erschienenen Monographien zu folgenden Vorstellungen über das Wesen der Verhornung: Es besteht eine interessante Analogie der hydrolytischen Spaltung der Eiweiße durch Säuren und Fermente auf der einen und dem Verhornungsprozeß auf der anderen Seite. KÜHNE (zit. nach UNNA 1913) fand bei der Trypsinverdauung eine wesentliche Differenzierung in Hemigruppe und Antigruppe. Zur ersteren gehören die Aminosäuren Tyrosin, Tryptophan und Cystin. Sie sind charakteristisch für die Hornsubstanzen und werden als Leitkörper der Verhornung bezeichnet. Durch ein in den älteren Stachelzellen vorkommendes eigentümliches tryptisches Ferment zerfallen Kernkörperchen und Kern. Aus ihnen entstehen Aminosäuren, von denen die Trias der Hemigruppe in das Ektoplasma der Stachelzelle wandert. Dadurch wird sie verstopft und von dem Zufluß weiterer sauerstoffhaltiger Lymphe abgeschlossen. Nach Erreichung dieses Punktes vollzieht sich die Verhornung im Bereiche von zwei bis drei Zellagen sehr schnell mit der Umwandlung des Protoplasmas in einen Albumosenbrei und des basischen Spongioplasmas in das Keratin B.

Die Verhornung (UNNA 1921) ist gebunden an ein Versiegen der Zufuhr sauerstoffhaltiger Lymphe zu den Epithelien. Es ist also logisch, daß sie von dem Abbau der sämtlichen Sauerstofforte der Stachelzelle eingeleitet wird. Aus den Trümmern derselben entsteht ein in der Zelle sich niederschlagendes, vergängliches Gebilde, das Keratohyalin.

An den meisten Stellen der Haut läuft der ganze Prozeß in einer Zellenlage ab. Nur in der Fußsohle und am spitzen Condylom füllen sich mehrere Zellenlagen mit Keratohyalin, bevor die Verhornung eintritt. Ebenso schnell vollzieht sich auch der Abbau des Keratohyalin, wobei außer einem Kohlenhydrat und Lipoiden gewisse Aminosäuren frei werden: Glykogen, basische Albumosenverbindung, Eleidin, Ölsäure und die Hemigruppe Tyrosin, Tryptophan und Cystin, die zum Aufbau der Hornzellenmembran dienen. Der rasche Zerfall des Keratohyalin charakterisiert die beginnende Verhornung der Oberhaut.

ROSENSTADT (1903) schreibt über den Verhornungsvorgang, daß die ganze Zelle dem Prozeß unter Ausscheidung von spezifischen Körnern unterliegt, die vielleicht als die Ursache des ganzen Prozesses anzusehen sind. ROTHMAN und SCHAAF (1929) vermuten, daß die Verhornung an der Oberfläche der Stachelzellschicht beginnt, wenn die Zellen sich abplatteten und in ihrem Inneren Keratohyalin bilden. Das sei der leicht erkennbare Anfang der Verhornung.

KOLLMANN (1924), der die Verhornungsvorgänge am Hautkegel der Lamprete untersuchte, beobachtete in den Zellen, die am Rande eines Kegels gelegen sind, große Körner, die sich wie Keratohyalin färben lassen, aus den Nucleoli entstehen und in das Zellprotoplasma ausgestoßen werden. Die Zellmembran würde zu Keratin A -, das Innere zu Keratin B - ähnlichem Keratin.

MOULIN-BUITENZORG (1923) schreibt, daß zweifellos ein Zusammenhang zwischen den basophilen Granula der Körnerschicht mit dem Verhornungsprozeß besteht. Er fand bereits im Stratum spinosum kleine basophile Körner, die an Zahl und Größe zunehmen, je mehr sie sich der Oberfläche nähern. Schließlich sah er das Wesen des Verhornungsvorganges in dem Diffundieren flüssiger Kernsubstanz

durch die Kernmembran. Das in den Stachelzellen beobachtete Netzwerk ist die Folge der Gerinnung in den sich mischenden, entgegengesetzt elektrisch geladenen Kolloiden von Kern und Zellkörper. Das Austrocknen der Epidermis erhöht die Kolloidkonzentration und die Gerinnbarkeit. Bei Erreichung eines richtigen Mischungsverhältnisses setzt plötzlich eine Koagulation ein, das Stratum lucidum kommt zustande und durch Austrocknen entsteht darüber die kernlose, harte, trockene Hornschicht.

Auch ROTHMAN und SCHAAF (1929) sehen neben der Cystinanreicherung, von der später die Rede sein wird, der Verfestigung von Peptonbindungen, insbesondere in dem Verlust des Hydratwassers den Hauptgrund für die Umwandlung von wenig widerstandsfähigen Eiweißen in das gegen fermentative und chemische Eingriffe äußerst resistente Keratin. Auch betrachten sie den Sauerstoffmangel als das primär ursächliche Moment für die Keratinisation. Ebenso glaubt MIESCHER (1957), daß die Hornschicht das Produkt eines nekrobiotischen Umwandlungsprozesses ist, wobei unter Verlust der lebenden Strukturen aus einer wasserreichen protoplastischen Zellmasse eine wasserarme kompakte Substanz, das Keratin, entsteht. Der Wassergehalt sinkt dabei von 70 auf 10 %.

RICHTER (1938) wirft Zweifel auf die Untersuchungen UNNAS (1908). Er läßt die Einteilung der Keratine nur in Ermangelung einer besseren bestehen. FELIX (1943) und Mitarbeiter kommen durch ihre Studien zu zwei Möglichkeiten der Keratinentstehung: 1. daß dieser Eiweißkörper von dem Muttergewebe aus den Aminosäuren eigens und neu aufgebaut und 2. daß ein bereits vorhandener umgeformt wird. Im ersten Fall handelt es sich um ein Beispiel der Bildung eines spezifischen Eiweißes in besonderen Zellen - als Analogon dazu die Bildung des Hämoglobins aus den kern-

haltigen Vorstufen der Erythrocyten - und im zweiten um die Möglichkeit, daß das Keratin aus einem anderen Eiweißkörper der Haut entsteht, dieser also umgeformt wird. Mit der zweiten Möglichkeit, der Umformung eines in der Haut vorkommenden Eiweißkörpers wird eine Vermutung ausgesprochen, die bei der späteren Betrachtung der Beziehung Tonofibrillen, Keratohyalinkörner und Verhornung nachträglich ihre Berechtigung erfährt.

GIROUD und BULLIARD (1931) unterscheiden in der Haut des Menschen zwei Verhornungstypen: die weiche oder Oberhautverhornung und die harte oder Verhornung vom Typus der Hautanhänge, die sich sowohl morphologisch als auch mikrochemisch voneinander unterscheiden.

Bei dem weichen Verhornungstyp kommt Keratohyalin vor. Der harte Verhornungstyp zeigt kein Keratohyalin, sondern weist statt der Körnerschicht eine kleinzellige Zone auf, die sich mit Nitroprussidnatrium - dem Reagenz auf Sulfhydrylgruppen - stark anfärben läßt. Sie wird keratogene Zone genannt. Der Schwefelgehalt des weichen Verhornungstyps, also Epidermis, Schwielen etc. beträgt 0,50 % (das Stratum germinativum enthält ebenfalls 0,50 % Schwefel), der des harten Verhornungstyps 3,4 % (das Stratum germinativum nur 1,0 %). Der Gehalt an Lipoiden ist bei der weichen Verhornung wesentlich größer als bei der harten. Der Schwefel-Phosphor-Quotient ist bei beiden Verhornungsarten gleich. Daher scheint keine Vermehrung sondern nur eine Konzentration des Schwefels vorzuliegen.

Es ist wahrscheinlich - so vermuten GIROUD und BULLIARD (1931) - daß das flüssige Zellzentrum das epidermale Keratin geschmeidig macht; daher der Name weiches Keratin. Histologisch wird der Prozeß der Verhornung durch die Gegenwart der Körner und der Glasschicht angezeigt. Chemisch durch eine niedrige oder wenige Menge an Schwefel.

Das harte Keratin ist ein zähes Material, das einen allmählichen Übergang von der Malphigischicht zur Hornschicht ohne die scharf begrenzte Zone zeigt. Die chemischen Unterschiede haben durch UNNA (1920) zu einer Trennung in Keratin A und Keratin B geführt. Dadurch ist es zu zwei sich korrespondierenden Stoffen, dem harten und weichen Keratin, gekommen.

Gemeinsamkeiten beider Verhornungstypen sind die nach außen gerichtete Bewegung der Zellen und die Keratinbildung aus einer strukturellen Vorstufe, den Tonofibrillen. LEBLOND (1950) zeigt dieses Nach-Außen-Wandern durch Injektionen von radioaktivem Kohlenstoff in junge Rattenepidermis und sieht in dem Auftreten der Tonofibrillen die histologische Repräsentation des Keratins.

Auch WILFRE, WARD und LUNDGREN (1954) betrachten das Auswärtswandern der Epidermiszellen und die Bildung des Faserkeratins aus einer Vorstufe als ein besonderes Charakteristikum für die Verhornung. Fibröse Elemente, die in der wachsenden Schicht entstehen, werden konsolidiert, konzentriert, unlöslich gemacht, gehärtet und getrocknet. Die genannten Autoren beschreiben bei der Bildung des weichen Keratins den abrupten Übergang von dem Stratum germinativum zur Hornschicht über die Körnerschicht. Als weiteres Merkmal bei der Verhornung des weichen Keratins sehen sie das plötzliche Verschwinden der Sulphydrilreaktion an der Grenze zwischen der Körnerschicht und dem Stratum lucidum.

MATOLTSY und BALSAMO (1955) halten das epidermale Keratin, das weiche Keratin, für den Hauptbestandteil des verhorneten Epithels und nennen seinen Cystingehalt mit 2,3 bis 3,8 % im Vergleich zum harten Keratin, das aus 10 bis 15 % Cystin besteht.

Die folgenden Arbeiten stützen sich vorwiegend auf elektronenmikroskopische Studien. Auch hier zeigt sich noch heute eine Diskrepanz der Meinungen und Unkenntnis über das Wesen der Verhornung (ROTHMAN 1954). Es ist daher umso wichtiger, die zahlreich bestehenden einheitlichen Auffassungen zusammenzutragen, um aus ihnen die Berechtigung ihrer Allgemeingültigkeit abzuleiten.

Greift man nur einige der vorherrschenden Anschauungen über das Wesen der Verhornung heraus, etwa, daß sie histologisch angezeigt wird durch die Anwesenheit von Keratohyalinkörnern (LEBLOND 1950), daß flüssige Kernsubstanz durch die Kernmembran diffundiert (MOULIN-BUITENZORG 1923), daß sie in der Bildung und Konsolidierung von Keratin besteht (SELBY 1957), daß die Oxydation vom Sulfhydryl zum Disulfid (LEUCHTENBERGER und LUND 1951) wesentlich oder daß sie das Resultat eines Eiweißumbauprozesses ist (SPIER und v.CANEGHEM 1957), oder nichts anderes als das dichtere Zusammenrücken der Tonofibrillen (DERKSEN und HERINGA 1936), so wird man verstehen, daß eine gründliche Beschäftigung mit dem Schrifttum Voraussetzung für die Synthese einer einheitlichen Vorstellung ist.

Den folgenden Ausführungen ist voranzustellen - in den meisten Arbeiten ist dieser Begriff nicht klar ausgedrückt worden - daß man zwischen der Hornschicht und dem epidermalen Keratin zu unterscheiden hat, daß der Gehalt dieser Hornschicht zu 58,2 % aus epidermalem Keratin besteht und daß die Keratinisation Bildung dieses epidermalen Keratins ist.

Keratine sind modifizierte Proteine, Produkte, die von anderen Proteinen gebildet werden (ROTHMAN 1954). Bei den Proteinen ist zwischen Faser- und Körner-(=globulären) Proteinen zu unterscheiden.

WILFRE, WARD und LUNDGREN (1954) u.a. können zeigen, daß die Keratine Faserproteine sind, die durch relativ seltene primäre und sekundäre Valenzen von Überkreuzungen benachbarten Polypeptidketten stabilisiert werden. Bei den primären Kreuzungen handelt es sich um Disulfidbrücken.

ROTHMAN (1954) betont, daß hierbei die Stellung der Disulfidbrücken im Molekül von Wichtigkeit ist. Die kugelligen, weichen und leicht löslichen Proteine enthalten ebensoviel Cystin wie das Keratin. Auch Insulin kann - wie ROTHMAN (1955) schreibt - durch Erhitzen mit Säurelösungen in ein Faserprotein umgewandelt werden. Das ist ein Vorgang, der an die Verhornung erinnert (MARSCHNER zit. nach ROTHMAN 1955), in dem das kugelige Protein der epithelialen Zelle sich in das faserige Stadium umwandelt.

Die Keratine sind nach WILFRE, WARD, LUNDGREN (1954) vergleichbar mit den Faserkeratinen Myosin und Fibrin. Zur Gruppe der Faserproteine gehört nach NETTER (1959) neben dem Keratin das Epidermin und Fibrinogen. Damit wird die Ansicht von ROE (1956) bestätigt, nach der das Epidermin RUDALLs (zit. nach CHARLES und SMIDDY 1957) eine Keratinvorstufe ist und zu der Keratin-Myosin-Fibrinogen-Gruppe gehört.

Morphologisch stellt sich das Keratin im Elektronenmikroskop nach MEIROWSKY und FREEMAN (1953) in Form von trüben, wolkigen Massen dar, die um Hornsubstanzen angeordnet sind: teilweise spiralig, teilweise mit geraden Fortsätzen. Man kann verhornte Kerne mit einem Hornmuster im Protoplasma und Verhornungsmuster in einzelnen Hornfibrillen erkennen. Gleiche Bilder lassen sich in lichtmikroskopischen Schnitten zeigen.

Diese Autoren nehmen an, daß die genannten wolkigen Massen

die erste Stufe und die dichten Kondensationspunkte und fingerähnlichen Fortsätze Anzeichen für das Voranschreiten des Verhornungsprozesses sind. Der häufigen Frage nachgehend, ob es sich beim Keratin um lebendes oder totes Material handelt, entscheiden sich die Verfasser dafür, daß das Keratin keine tote Substanz sein kann, weil in ihm eine wachsende Struktur feststellbar ist.

Über das Aussehen der Polypeptidketten in den Keratinen bemerkt ROTHMAN (1955), daß sie nicht ganz geradlinig, sondern regelmäßig gefaltet sind; dadurch können sie von alpha- zu beta-Keratin gestreckt werden (Dauerwellverfahren). Infolgedessen - so meint ROTHMAN (1955) - könnte man annehmen, daß sich bei der Bildung von Zelleiweißen zu Keratinen aufgerollte Polypeptidketten zu mehr oder weniger geradlinigen Ketten ausstrecken. Er nimmt damit indirekt zu der alten Frage Stellung, ob die Keratine schrittweise aus einzelnen Aminosäuren synthetisiert werden oder aus den faserigen Eiweißen, den Tonofibrillen, stammen, die bereits im Rete auftreten.

HERINGA (zit. nach ROTHMAN 1955) hat 1937 gezeigt, daß die Tonofibrillen das gleiche alpha-Röntgenspektrum haben wie die Keratine. Er folgerte daraus, daß die Verhornung nichts anderes als der Zerfall der nichtfibrösen Eiweiße ist, wobei die Tonofibrillen zurückbleiben. DERKSEN, HERINGA, WEIDINGER (1937) machen das dichtere Zusammenrücken der Tonofibrillen und der Micellen für die chemische Widerstandskraft der Hornschicht verantwortlich, solange keine überzeugenden Argumente auftreten, die einen chemischen Wechsel der Tonofibrillen erklären könnten. Nachdem sich aber nachweisen läßt, daß die Hornlamellen größere Widerstandskraft gegen chemische Agenzien und proteolytische Fermente besitzen als die Tonofibrillen, ist dieser Standpunkt DERKSENS und Mitarbeiter (1937) nicht aufrecht zu erhalten.

Dem Problem Keratinisation und Tonofibrillen ist vertieft nachzugehen. Die Bedeutung der Tonofibrillen für den Verhornungsvorgang wird mehr und mehr in den Vordergrund gestellt.

Das ist umso verständlicher, als MÜTING (zit. nach FLESCHE 1958) zeigen konnte, daß sich hinsichtlich der Frage Verhornung und Aminosäuren nur zwei Veränderungen bei der Keratinisation ereigneten: 1. das Verschwinden von Hydroxyprolin und 2. ein variables und inkonstantes Ansteigen von Cystin. Da von neunzehn in der Epidermis vorkommenden Aminosäuren nur zwei einem quantitativen Wechsel unterliegen, glaubte FLESCHE (1958), daß die Keratinisation aus einer Vorstufe, den Tonofibrillen, erfolgt.

Die Tonofibrillen wurden erstmals von RANVIER (zit. nach UNNA 1914) 1879 beschrieben. Die Herxheimerschen Spiralen, das Spongioplasma UNNAs sind nichts anderes als andere Namen für das gleiche Substrat. GIROUD und CHAMPETIER (zit. nach SELBY 1957) vermuteten 1936 erstmals, daß es sich bei den Tonofibrillen um eine Keratinvorstufe handelt. DERKSEN und HERINGA (1936) bemerkten die Tonofibrillen als typischen Bestandteil der Epidermis. Sie konnten aber nicht mit Sicherheit sagen, ob die Tonofibrillen aufgelöst werden oder erhalten bleiben. SCHMIDT (zit. nach DERKSEN und HERINGA 1936) beschrieb den ununterbrochenen Verlauf der Tonofibrillen bis in die Hornschicht - eine heute nicht mehr vertretbare Ansicht.

ODLAND (1958) zeigte nämlich, daß sich die Tonofibrillen nicht von Zelle zu Zelle fortsetzen, sondern vom Inneren der Zelle her an den Verdickungen der Zellmembranen - von ODLAND (1958) als attachment plaques bezeichnet - inserieren. (Die BIZZOZEROschen Knötchen bestehen aus einigen dieser attachment plaques.) Damit wurde zugleich die

frühere Anschauung widerlegt, daß es sich bei der Epidermis um ein Syncytium handelt. ZELICKSON und HARTMANN (1961) beschreiben die anfänglich senkrechte und später zur Oberfläche der Haut parallele Verlaufsrichtung der Tonofibrillen.

Die kleinste Einheit der Fibrillen sind die Protofibrillen (MATOLTSY u. ODLAND 1955). Sie setzen sich nach HORSTMANN u. KNOOP (1957) aus Strähnen feiner 60 Å dicker Filamente zusammen, die quastenartig den Membranverdickungen der Kontaktpunkte (Desmosomen) entspringen. BIRBECK (zit. nach SELBY 1957) und MERCER (zit. nach SELBY 1957) bestätigen den fibrillären Aufbau der Tonofibrillen und finden die Filamente in der inneren Wurzelscheide. Hier aber erst jenseits der Trichohyalin enthaltenden Schicht. Sie nehmen daher an, daß sich die Tonofibrillen aus dem Trichohyalin entwickeln. SELBY (1957) hält die Tonofilamente für das Faserkeratin, das Keratin B UNNAS.

RUDALL (zit. nach CHARLES und SMIDDY 1957) extrahierte als erster das Eiweiß aus der Epidermis. Dem extrahierten faserigen Anteil der Zellen gab er den Namen Epidermin. Er zeigte, daß das Epidermin den Tonofibrillen ähnliche physikalische Eigenschaften aufweist. Die an der nichtverhornten Epidermis durchgeführten Untersuchungen mit Röntgenstrahlen lassen keinen Zweifel zu, daß sie das den Fibrillen eigene gleiche alpha-Spektrum enthalten. Man ist dabei aber nicht berechtigt zu sagen, daß die epidermalen Fasern mit Keratinfasern identisch sind. Die Tonofibrillen haben eine sehr ähnliche Struktur wie das Epidermin (ROTHMAN 1954).

Auch ROE (zit. nach FLESCH 1958) konnte an dem von ihr aus dem Faserkeratin extrahierten Tonofibrin das dem alpha-Keratin gleiche alpha-Röntgenspektrum zeigen. Dem Tonofibrin fehlt lediglich der Schwefel.

SCHMIDT (zit. nach ROTHMAN 1954) kommt durch röntgenspektographische Befunde - Überführung des alpha-Keratins in das beta-Keratin - sowie durch Färbemethoden zu dem Ergebnis, daß das Keratin nicht in der obersten Hornschicht, sondern in den untersten Zellagen der Epidermis aus einer Vorstufe gebildet wird. Van SCOTT und FLESCH (1955), SELBY (1957), ASTBURY (zit. nach SELBY 1957) u.a. bestätigen diesen Befund.

PEASE (1951) et. al. halten die Tonofibrillen für fixationsbedingte Artefakte, CHARLES und SMIDDY (1957) für keine notwendige Vorstufe des Keratins.

Es gilt aber bereits für VEZEKÉNY (1961) als "bewiesen", daß die Tonofibrillen einen Keratinprecursor enthalten. Wir stellen uns hinter die hier zitierten ähnlich lautenden Ansichten. Dies wird insbesondere aus den weiteren Erörterungen verständlich.

Wie entsteht nun diese Vorstufe, welche Bedingungen sind zu ihrer Umwandlung in das fertige Keratin nötig, wo ereignen sie sich?

Die Äußerung von ROE (1957), nach der die Tonofibrillen eine Vorstufe darstellen, die noch nicht durch Disulfidverbindungen miteinander verbunden sind, bildet den Anknüpfungspunkt für die weiteren Betrachtungen.

GIROUD und LEBLOND (1951) führen aus, daß die Umformung der Vorstufe den Verlust der Sulfhydrylgruppen einschließt, nicht aber den Verlust oder das Wachstum von reinem Schwefel. Wahrscheinlich ist die Keratinisation eine Oxydation der SH-Gruppen zu den SS-Gruppen. Die Disulfidketten dienen als Kreuzungsbrücken zwischen benachbarten parallelen Polypeptidketten. Sie bilden das Keratinmuster und erhöhen

die Festigkeit. An der Grenze zwischen der Malphigischen Schicht und der Hornschicht wird die SH-Gruppe des Cystins zur Disulfidbrücke des Cystins oxydiert. Bei diesem Vorgang werden die Tonofibrillen in das vervollständigte Keratin umgewandelt. Auch WILFRE, WARD und LUNDGREN (1954) sehen als charakteristisches Merkmal bei der Verhornung das plötzliche Verschwinden der Sulfhydrylreaktion an der Grenze zwischen der Körner- und Glasschicht. Die Proteine der wachsenden Schicht werden durch die Oxydation vom Sulfhydryl zum Disulfid verhornt. Dieser Prozeß findet gewöhnlich bei beidem, bei hartem und weichem Keratin statt. Er ist weniger wichtig bei weichem Keratin wegen des niedrigeren Gehaltes an Cystin. SIEBERT (1958) mißt der Überführung vom Sulfhydryl zum Disulfid bei der Verhornung eine große Bedeutung bei.

Diese Auffassungen werden allerdings bei weitem nicht von allen Autoren geteilt, die sich mit diesem Fragenkomplex beschäftigen. Zweifel und Ablehnung sind auch hier geäußert worden (VEZEKÉNY(1961), HORSTMANN (1957), SPIER und v.CANEGHEM (1957)).

FLESCH (1958) sieht in den Tonofibrillen zwar eine Keratinvorstufe, er findet aber kein Anzeichen dafür, daß die Disulfidgruppe diesen Vorläufer berührt. Die Disulfidgruppe kann genauso gut in einer nichtfibrösen Komponente lokalisiert sein. Man kann - nach seiner Meinung - jedenfalls nicht sagen, daß die -S-S-Substanz in den Tonofibrillen ist. Sie kann auch um die Tonofibrillen herum angeordnet sein. Die erste Stufe des Verhornungsvorganges ist die Bildung einer schwefelarmen Vorstufe und die zweite die Verbindung dieser Vorstufe mit einem schwefelhaltigen Protein.

III. Diskussion.

Eine klare Vorstellung über den Verhornungsvorgang ist dem oben Angeführten nicht zu entnehmen. Hier werden die letzten Arbeiten der Biochemiker über die Proteinchemie für die Lösung des Verhornungsproblems richtungweisend und geben ihm wesentlichen Impuls und völlig neuen Aspekt. Sie lassen sich in überraschender Weise - wie zu zeigen sein wird - an dem morphologischen, histochemischen und anabolen Substrat der Epidermis ableiten.

Die von KARLSON (1961) in dem Vorwort zu seiner Monographie gegebene Definition der Morphologie als "Chemie der Strukturelemente" kann hier einleitend dienen. Seinen Ausführungen zufolge sind die Keratine in die Gruppe der Skleroproteine einzuordnen. Die Proteine sind als Kondensation zahlreicher Aminosäuren nach dem Peptidprinzip aufzufassen.

Neben Primärstruktur (= Sequenz, d.i. die Folge der einzelnen Aminosäuren-Ketten) und Sekundärstruktur (Anordnung des Moleküls im Raume: gestreckte Kette, Knäuel, Schraube) schafft die Einteilung auch nach Identitätsperioden drei Gruppen von Skleroproteinen:

1. Seidenfibroin-beta-Keratingruppe.
Identitätsperiode 6,5 - 7,0 Å.
2. alpha-Keratin-Myosin-Fibrinogruppe.
Identitätsperiode 5,1 - 5,4 Å.
3. Kollagengruppe.
Identitätsperiode 2,8 - 2,9 Å.

Die Skleroproteine vom beta-Keratintyp besitzen eine Struktur, die PAULING (1953) als "pleated sheet" bezeichnet, und die KARLSON (1961) Faltblattstruktur nennt. So ist für

das Haar eine Faltblattstruktur mit parallelen Ketten annehmen.

Bei der Denaturierung der Proteine (z.B. mit konzentrierter Harnstofflösung) werden die Proteine weitgehend entfaltet. Sie geben das Röntgendiagramm von beta-Keratin, also einer fast gestreckten Peptidkette. Die Struktur der Proteine wird durch zwischenmolekulare Kräfte festgehalten (Hydrolasen, Salzbindungen). Bei der Denaturierung der Keratine werden die -S-S-Brücken gesprengt und es wird dabei tatsächlich eine Zunahme der reaktiven SH-Gruppe, aber auch anderer Gruppen der Seitenketten, z.B. die des Tyrosins, beobachtet.

Diese Befunde werden durch die Arbeiten von JEFFREY, SIKORSKY, WOODS (1955) bestätigt. Auch sie konnten das Keratin nur durch Disulfid- und Hydrogen-spaltende Agenzien (Lithiumbromid, 6-molaren Harnstoff) lösen.

FLESCH (1958) kann mit größter Sicherheit sagen, daß die -S-S-Brücken des Cystins die benachbarten Polypeptidketten im Keratinmolekül verbinden und daß sie am meisten für die Widerstandskraft der Hornschicht gegenüber chemischen Einflüssen verantwortlich zu machen sind.

Nach den obigen Ausführungen paßt das Tonofibrin ROES (1956) in die Keratin-, Myosin-, Fibrinogen-, Epidermin-Gruppe von NETTER (1959). Wir sind daher berechtigt, die Tonofibrillen der Epidermis als Keratinvorstufen zu betrachten. Die Tonofibrillen sind die einzigen, aus Polypeptiden aufgebauten Bestandteile der Epidermis. Sie allein haben das gleiche alpha-Röntgenspektrum wie die Keratine. Alle Epidermisschichten, die das alpha-Keratinspektrum zeigen, enthalten auch Tonofibrillen (ASTBURY und WOODS (1930)). Sie haben mit der alpha-Keratin-Myosin-Fibrinogengruppe die gleiche Identitätsperiode von $5,1 - 5,4 \overset{9}{\text{\AA}}$.

Die Umwandlung dieser Vorstufe in das Keratin ist daher nichts anderes als die Umwandlung von Polypeptiden zum Protein. Die Festigkeitserhöhung dieses Umwandlungsproduktes liegt in der Vulkanisierung des Keratins durch Disulfidbrücken (NETTER (1959)).

Wie vollzieht sich diese Umwandlung biochemisch? Auch hier ist es notwendig, die neuesten Vorstellungen über die Protein-Biosynthese (KARLSON (1961)) voranzusetzen.

Proteine können sich nicht aus den freien Aminosäuren durch Umkehrung der Proteolyse bilden. Peptide lassen sich leicht in Aminosäuren spalten, Aminosäuren aber nicht zu Peptiden zusammenfügen. Hierzu muß die Aminosäure zunächst aktiviert, d.h. auf ein hohes Gruppenübertragungspotential gehoben werden. Die chemische Energie wird von der Adenosintriphosphorsäure geliefert. In zweiter Reaktion wird ein Molekül Ribonukleinsäure transferiert. Die lösliche Ribonukleinsäure überträgt die Aminosäuren in aktiviertem Zustand auf die Ribosomen (= Ribonukleotidpartikel). An den Ribosomen vollzieht sich die Proteinsynthese, d.h. Verknüpfung der einzelnen Aminosäuren, wobei die ganze Peptidkette vom Aminoende in einem Zug aufgebaut wird. Erst die fertigen Proteinmoleküle werden von den Ribosomen abgelöst. (Die Ribosomen sind kleine submikroskopische Partikel, die sich elektronenoptisch darstellen lassen. Sie besitzen einen Durchmesser von ca. 150 Å und bestehen rund zur Hälfte aus Protein und zu 40 % aus Ribonukleinsäure.)

Das hier gezeigte Schema der Proteinsynthese - die Keratinisation scheint nichts anderes als eine solche Proteinsynthese zu sein - sieht nach unseren Vermutungen für die Epidermis wie folgt aus.

Wir wissen bereits Details über den Gehalt der Epidermis an Aminosäuren, die nach ihrer Einschleusung durch die Kernmembran für die Proteinsynthese zur Verfügung stehen (ZILLIG (1958)). Für ihre peptidartige Verkettung zur Schaffung der Polypeptide ist - wie wir gesehen haben - Energie notwendig.

Dabei kommen uns die Untersuchungen von WILFRE und Mitarbeiter (1954) entscheidend zur Hilfe. Sie können nämlich zeigen, daß in der Malphigischen Schicht der Schwerpunkt der Metabolithen liegt und daß sie in der Keratinschicht fehlen. Man findet im Stratum basale die Desoxyribonukleinsäure, die Ribonukleinsäure, Ascorbinsäure, alkalische Phosphatase und Glutathion. Auch weisen die Verfasser die Anwesenheit verschiedener Enzyme nach, die "die Phosphatverbindungen übertragen und in Beziehung stehen mit dem Verbrauch an Phosphatenergie für die Peptidsynthese".

Damit scheint der Beweis für die Möglichkeit erbracht, daß sich die vorhandenen Aminosäuren im Stratum germinativum zu einer Polypeptidkette synthetisieren, deren morphologisches Substrat die von allen Forschern übereinstimmend gefundenen Tonofilamente sind.

Die Sequenz der einzelnen Aminosäuren ist unbekannt und für unsere Betrachtungen auch nicht wichtig. Kennt man ohnedies nur von einigen Makromolekülen (Ribonuklease und Insulin) die Aminosäurenfolge.

Eine weitere Bestätigung für die Auffassung, daß sich die Tonofilamente durch peptidartige Verknüpfung von Aminosäuren im Stratum basale bilden, ist ihr zur Epidermisoberfläche gerichtetes Wachstum (SELBY (1957), ZELICKSON (1961)). Dabei entstehen die Tonofibrillen. Auch PETRY (1962) schreibt, daß die Wandelbarkeit der Tonofibrillen

ein Licht auf ihre Entstehung wirft. Es ist bisher nach dem Ursprung des Prokeratins in der Literatur nicht gefragt worden. Über seine Bildung im Corium, der Grenzschicht zum Stratum basale, ist nichts bekannt. Als Bildungsort der Tonofilamente kommt daher nur das Stratum germinativum infrage. Die bekannte Anwesenheit der Metabolithen und Aminosäuren in dieser Schicht bestätigen diese Auffassung.

Am bemerkenswertesten und für die Keratinisation von ausschlaggebender Bedeutung ist nun das Geschehen im Stratum granulosum. Hier gehen die Tonofibrillen die augenfälligsten Veränderungen und Kontakte zu dem Keratohyalinmaterial ein. Daraus können wir schließen, daß die Proteinsynthese und die Cystinstabilisierung des Proteins, kurz, die eigentliche Keratinisation im Stratum granulosum stattfindet.

Erklärend dazu muß das sich korrespondierende Verhalten der Tonofibrillen zu den Keratohyalinkörnern - so weit nicht bereits anfänglich erwähnt - und die in der Literatur summarisch dargestellte Beziehung der Körner zum Verhornungsvorgang gezeigt werden.

Schon ZABLUDOWSKY (1880) sah beim Verhornungsprozeß während des Embryonallebens der Vögel im Protoplasma "größere und kleinere tropfenartige Gebilde", die die hornige Masse gleichsam in weniger festem Zustand enthielten. WALDEYER (zit. nach UNNA 1896) erklärte es als Keratohyalin, dem er die Eigenschaft zuschrieb, sich mit gewissen Teilen des Zellprotoplasmas zur Bildung von Keratin zu vereinigen.

ROSENSTADT (1903) schrieb über die Verhornung am Eizahn des Hühnchens, daß die ganze Zelle dem Verhornungsprozeß unter "Ausscheidung von spezifischen Körnern" unterliegt,

die vielleicht als die Ursache des ganzen Prozesses anzusehen sind. BIZZOZERO (1909) nennt die Namen zahlreicher Autoren, für die die Keratohyalinkörner eine große Rolle bei der Verhornung spielen. Er führt interessante Versuche zum Nachweis der Bedeutung von Keratohyalin und Eleidin für den Verhornungsvorgang durch. Durch Aufpinselung von Jodtinktur setzte er eine einfache Entzündung auf der Haut, die die Ausbildung einer Körnerschicht verhinderte. Es entstand eine Parakeratose. Die Kerne der Hornschicht waren anfärbbar geworden. Nach Abklingen der Entzündung beobachtete er ein neuerliches Auftreten der Körnerschicht. Dieser Befund bestätigte die Ergebnisse von RANVIER, SUCHARD (beide zit. nach BIZZOZERO 1909) und KROMAYER (1915), die das Keratohyalin für die normale Verhornung der Haut als notwendig ansehen. Auch die Äußerungen UNNAS (1913, 1928) sind in diesem Zusammenhang verwertbar, wenn er feststellt, daß der rasche Zerfall des Keratohyalin die beginnende Verhornung der Oberhaut charakterisiert. Auch stellte UNNA (1921), wie oben angeführt, fest, daß durch den Zerfall der Granula u.a. Tyrosin, Tryptophan und Cystin frei werden, die ihrerseits wieder zum Aufbau der Hornzellenmembran dienen.

Eine weitere Bestätigung der Notwendigkeit des Keratohyalin für die epidermale Keratinisation gibt MOULIN-BUITEN-ZORG (1923). Er schreibt, daß - neben den erwähnten Äußerungen über den Zusammenhang der Granula mit der Verhornung - ein wahrer Verhornungsvorgang in den Schleimhäuten nicht vorkommt, weil in ihr das Stratum granulosum fehlt. Diese Vermutung wird durch die elektronenoptischen Untersuchungen von ZELICKSON (1961) bestätigt. LEBLONDS (1950) Äußerung, wonach der Verhornungsprozeß histologisch angezeigt wird durch die Anwesenheit der Körner, sei wiederholt und auf seine oben zitierte Vorstellung über die weiße Keratinisation erneut hingewiesen.

HORSTMANN (1957) war zu zeigen vorbehalten, daß auch das verhornende Eponychium wie die übrige Epidermis beide Vorstufen: Keratohyalinkörner und das Stratum lucidum aufweist. In seinem Handbuchbeitrag schreibt er ferner, daß mit dem Auftreten der Granula die groben cytologischen Veränderungen beginnen, die mit der Verhornung enden. Es ist schwer verständlich, in den Keratohyalinkörnern lediglich eine Art Abfallprodukt zu sehen, denn das Keratohyalinmaterial verschwindet bei der Verhornung und wird nicht ausgestoßen. Wie sollte das Anwachsen des Keratohyalinmaterials im Stratum granulosum zu verstehen sein, wenn man in ihm keine Teilnahme am Verhornungsprozeß sehen würde.

Ein weiterer Hinweis ihrer Beteiligung bei der weichen Keratinisation ist die Beziehung der Keratohyalinkörner zu den Oestrogenen und zum Vitamin A. Durch oestrogene Stimulation wird nach den Untersuchungen von GANS (zit. nach ROTHMAN 1954) eine gut ausgebildete Körnerschicht in der Haut entwickelt. Unter dem Einfluß von fehlendem Oestrogen und Vitamin A ereignet sich eine Metaplasie der Haut: nicht verhorntes Epithel wird in squamöses Epithel umgewandelt (ROTHMAN (1954)). Sobald nun das Epithel die Fähigkeit zu verhornen wiedererlangt, treten Keratohyalin und Eleidin erneut auf. Auch SHELDON und ZETTERQVIST (1955) konnten in ihren Experimenten mit Vitamin-A-Entzug an der Cornea das Auftreten von Keratohyalinkörnern nachweisen, wenn die Cornea unter der A-Avitaminose zu verhornen beginnt. Sie vermuten weiterhin, daß mit dem Auftreten der Granula eine Abnahme der Mitochondrien vergesellschaftet ist, ja, daß die Granula durch den Zerfall der Mitochondrien entstehen. Diese Anschauung kann kaum aufrecht erhalten werden. Ergänzend hierzu sind die Experimente von HUNTER und PINKUS (1961) anzuführen, die eine Abnahme der Keratinzellen nach intensiver Vitamin-A-Verabreichung beobachteten.

Diese Untersuchungen - insbesondere die am Experiment erhärteten Befunde - sind geeignet, die Zweifel einer tatsächlichen Beteiligung der Keratohyalinkörner für den normal ablaufenden Verhornungsprozeß weitgehend zu zerstreuen. Dies gilt mit aller Entschiedenheit auch für die folgenden, vornehmlich morphologisch ausgerichteten Arbeiten.

MEIROWSKY und FREEMAN (1953) behaupten, daß Keratohyalin kein Beiprodukt der Verhornung ist, wie UNNA (1921) es glaubte, sondern ein struktureller Vorläufer von Hornsubstanzen. Rein morphologisch sehen sie die gleichen Haken, Stacheln und Ecken im Keratohyalinmaterial, die sie bei der Beschreibung der Hornsubstanzen finden. Auch zeigen die Verfasser Stadien der Keratohyalinkörner, bei denen es schwer zu entscheiden ist, ob man es noch mit den Körnern oder schon mit Hornstrukturen zu tun hat. Keratohyalin ist kein totes Beiprodukt der Verhornung, sondern eine lebende Struktur, die wächst, Seitenzweige bildet und Vacuolen enthält. Eine engere Beziehung der Körner zum Keratin beschreiben LADEN, LINDEN, ERICKSON (1955). Die dem Keratin am nächsten gelegenen Körner befinden sich in einem Prozeß der Verschmelzung mit dieser Schicht. Sie beobachteten feine Keratohyalinzweige, die größte Ähnlichkeit mit Keratinfasern haben. Daraus schließen sie, daß die Zellen des Stratum granulosum die Keratinbildner sind. Auch LADEN, GETHNER, ERICKSON (1957) sehen in den Keratohyalinkörnern Keratinvorstufen. Sie zeigen Bilder, in denen sich die Körner quasi "anschicken", Keratin zu bilden. Schon BLASCHKO und REINCKE (beide zit. nach BIZZOZERO 1909) sahen in den Körnern des Stratum granulosum die Vorstufe der Hornsubstanz. Sie bezeichneten das Keratohyalin als Prokeratin I. BRODY (1959) sieht in der Anordnung der Granula im Cytoplasma des Stratum granulosum ein Muster, das ein Vorläufer in der Entwicklung des Keratinmusters darstellt.

Die hier angeführten Arbeiten lassen die Beziehung der Tonofibrillen zu den Keratohyalinkörnern, wie überhaupt ihr Auftreten im Stratum granulosum außer acht. Es wird in ihnen lediglich morphologisch ein direkter Übergang vom Keratohyalin zum Keratin gezeigt.

Diese vorwiegend am Elektronenmikroskop durchgeführten Untersuchungen zeigen aber bereits Makromoleküle. Elektronenoptische Bilder zeigen Zustandsbilder chemischer Reaktionen. Bei Gegenüberstellung der chemischen Eigenschaften von Keratohyalin und Keratin sieht man keine Möglichkeit oder gar zwingende Notwendigkeit für einen direkten Übergang vom Keratohyalin zum Keratin.

Es ergibt sich daher gleichsam die "Forderung", hier jene Arbeiten anzuführen, die die submikroskopischen Strukturen mit noch größerer Klarheit herausgestellt haben - dies teilweise mit wunderbaren elektronenoptischen Aufnahmen (ZELICKSON (1961)) - und die geeignet sind, unsere Vermutungen zu beweisen.

SELBY (1957) stellt fest, daß in der Keratohyalinschicht die unverkennbare Konsolidierung der Tonofilamente in die Tonofibrillen stattfindet. Die Tonofibrillen unterliegen "irgendeinem Wechsel" in der Körnerschicht und bilden das Maschenwerk des Stratum lucidum. Der Wechsel an Dichte und an der filamentösen Substruktur läßt vermuten, daß sich ein Wechsel vom Prokeratin der Tonofilamente in das Keratin des Stratum corneum ereignet. Dabei lagern sich die Filamente nicht einfach nebeneinander, sondern es verlagern sich die Makromoleküle der Fibrillen. SELBY (1957) gibt keine Erklärung, an welchem Substrat sich die Umlagerung der Makromoleküle abspielen könnte.

CHARLES und SMIDY (1957) vermuten, daß sich die Biochemie

der Verhornung wahrscheinlich in dem nicht "tonofibrillären Teil" des Zellcytoplasmas ereignet. In normaler Haut ist die Ablagerung von Keratohyalinkörnern auf die Tonofibrillen das erste sichtbare Ergebnis des Verhornungsprozesses. ZELICKSON u. HARTMANN (1961), sowie HORSTMANN u. KNOOP (1957) beschreiben gleichfalls die Beziehung der Tonofibrillen zu den Keratohyalinkörnern. Danach liegen die Granula den Fibrillen teilweise auf, teilweise sind sie um die Fibrillen herum angeordnet. PINKUS (1960) glaubt, daß die Tonofibrillen von den Keratohyalinkörnern allmählich gebildet und die Fibrillen von den Körnern langsam bedeckt werden.

HORSTMANN u. KNOOP (1957) sehen den plötzlichen Übergang von den Zellen des Stratum granulosum in jene des Stratum corneum. Unmittelbar über keratohyalinhaltigen Zellen, die von einem gleichmäßigen fibrillären Inhalt erfüllt sind, beobachtet er verhornte Zellen. Beim "Sprung in die Verhornung" verschwindet das ganze Keratohyalin. Der fibrilläre Anteil vermehrt sich so stark, daß er die ganze Zelle ausfüllt. HORSTMANN u. KNOOP (1957) sehen in dem Keratohyalin eine Vorbereitungsstufe für die plötzliche und totale Verhornung.

ZELICKSON (1961) spricht sich ganz klar dafür aus, daß die Tonofilamente durch das Keratohyalinmaterial zu größeren und kompakteren Bündeln zusammengefügt werden und daß die Keratohyalinkörner für die Keratinisation notwendig sind.

Die hier zuletzt genannten Autoren stellen bereits die Notwendigkeit der Keratohyalinkörner für die Umwandlung der Tonofibrillen klar heraus. Aber sie geben keine Deutung, wodurch die Granula in der Lage sind, die Fibrillen in Keratin umzuwandeln.

Zur Proteinsynthese aus Polypeptidketten werden - wie wir

gesehen haben - Ribonukleinsäure und Ribosomen gebraucht. Jetzt werden die anfänglich erwähnten chemischen Daten der Keratohyalinkörner bedeutsam und es lassen sich vielleicht - arbeitshypothetisch - die dort teilweise infrage gestellten chemischen Eigenschaften der Körner charakterisieren.

Entgegen der Zweifel von MOBERGER und DE (1955), sowie STEIGLEDER (1957) glauben wir, daß die Körner doch Ribonukleinsäure enthalten. LEUCHTENBERGER und LUND (1951) meinen, daß die in den Körnern gefundene Ribonukleinsäure in Verbindung zur Synthese von Substanzen steht, die am Verhornungsprozeß beteiligt sind. CASPERSSON (zit. nach LEUCHTENBERGER und LUND 1951) und andere haben eine Anhäufung von Ribonukleinsäure während des Verhornungsvorganges beschrieben. Hierzu in Übereinstimmung stehen seine grundlegenden Untersuchungen, nach denen die Eiweißsynthese im Cytoplasma durch Ribonukleinsäure induziert wird (CASPERSSON (zit. nach BÜCHNER 1956)).

Damit sind wir in unserem Problem einen wesentlichen Schritt vorangekommen. Aus diesen Befunden ergibt sich nämlich die zwingende Folgerung, daß die Keratohyalinkörner durch ihren Ribonukleinsäuregehalt einen bedeutenden Teilfaktor für die Keratinisation - das heißt Proteinbiosynthese analog den obigen Ausführungen - liefern.

Die folgenden Befunde zeigen uns auch den zweiten wesentlichen Faktor für die Eiweißsynthese: die Ribosomen.

Von verschiedenen Autoren werden neben den Keratohyalin-granula kleine Partikel beschrieben, deren Bedeutung bis jetzt unbekannt ist. SELBY (1957) sieht in ihnen degenerierte oder umgewandelte Mitochondrien. Sie räumt aber bereits ein, daß ihre große Zahl in einigen Zellen doch eine

Beziehung zu anderen Zellkomponenten vermuten läßt. Vor allem ihre konstante Größe läßt darauf schließen, daß diese Partikel nicht bloß kleine Zellbröckel, sondern bedeutungsvoller sind.

ODLAND (1958) bestätigt die Befunde von SELBY (1957). Er glaubt, daß es sich bei ihnen um "dünne Mitochondrien" handelt. BRODY (1960) beobachtet die genannten Partikel im Stratum basale vereinzelt, gehäuft aber im Stratum granulosum.

Übereinstimmend wird der Durchmesser der Partikel mit 125-250 Å von HORSTMANN u. KNOOP (1957), BRODY (1960) und ZELICKSON (1961) angegeben.

Die vornehmlich in den Bildern von ZELICKSON (1961) gut erkennbare Beziehung dieser Partikel zu den Keratohyalinkörnern und Tonofibrillen und die von den genannten Autoren übereinstimmend festgestellte Größenordnung lassen vermuten, daß es sich bei diesen Partikeln um die gesuchten Ribosomen handelt. Dafür spricht ihre Größe von 150 Å, dafür mag vielleicht auch ihre Farbaffinität zu den Keratohyalinkörnern gegenüber Uranylacetat (BRODY (1960)) sprechen. Freilich sind wir uns bewußt, daß es sich bei dieser Vermutung um eine Hypothese handelt. Es ist daher erforderlich, diese Partikel einer gründlichen Analyse zu unterziehen.

In den zahlreichen Untersuchungen haben wir aber sehen können, daß sich der Wechsel der Tonofibrillen zum Keratin im Stratum granulosum vollzieht. Auch hat z.B. HORSTMANN und Mitarb. (1957) gesehen, daß sich die Keratohyalinkörner im oberen Stratum granulosum in die Desmosomen einlagern, soweit die Desmosomen fibrilläres Material enthalten. ZELICKSON (1961) u.a. beobachten einen charakteristischen Wechsel

der Desmosomen in dieser Zone. Die Tonofibrillen erfahren also auch dort, wo sie in den Desmosomen verankert sind, ihre Umwandlung zu Keratin in Gegenwart der Keratohyalinkörner.

Wir können sagen: Der entscheidende Umbau der prokeratinösen Strukturen beginnt im Stratum granulosum und ist im Stratum lucidum beendet. Die Biosynthese der Polypeptidketten zum Protein d.h. Keratin vollzieht sich an den in dieser Schicht aufgezeigten Elementen.

Hier soll ein Augenmerk auf die Parakeratose gerichtet sein. Bei der Parakeratose verläuft u.a. die Verhornung wesentlich schneller und es tritt dabei keine Keratohyalinschicht auf (BURCKHARDT (1955)).

Durch Hemmung der Ribonukleinsäure wird die Proteinsynthese gehemmt. Es läßt sich also denken, daß durch den überstürzten Verhornungsablauf keine Möglichkeit für die Keratohyalinbildung besteht. Dadurch fehlt ein für die normale Verhornung wesentlicher Faktor.

Es wäre interessant festzustellen, ob durch einen Einbau von Ribonukleotidpartikeln - diese Ribosomen lassen sich aus Zellen isolieren, die wenig Matrixmaterial enthalten (ZILLIG (1958)) - die auch außerhalb der Zelle noch voll aktiv sind, eine vollkommene Verhornung zu erzielen sein könnte. Diese Vorstellung würde eventuell ungeahnte therapeutische Konsequenzen nach sich ziehen.

Als Faktum ist die Festigkeitserhöhung des Proteinmaterials durch die vulkanisierend wirkenden Disulfidbrücken anzusehen. Offen bleibt die Frage, ob die -S-S-Brücken aus der Oxydation vom Sulfhydryl zum Disulfid stammen, oder - wie FLESCHE (1958) und SELBY (1957) es annehmen - aus der Verbindung mit schwefelhaltigen Aminosäuren.

Nun wissen wir, daß außer Cystein und Cystin nur noch Methionin an schwefelhaltiger Aminosäure infrage kommt. Im Grunde scheint die Ansicht von FLESC (1958) kein Gegenargument für die Annahme der Disulfidbrücken-Entstehung aus der Oxydation des Sulfhydrils zu sein. In den vorliegenden Arbeiten konnte jedenfalls keine charakteristische Kumulation von Methionin im Stratum granulosum gezeigt werden.

Auch ist bekannt, daß die Oxydation von SH zu SS sehr leicht, d.h. ohne Energieverbrauch, wohl aber in Gegenwart von Kupfer-Ionen einhergeht. Das Kupfer wirkt dabei katalysatorisch. In Analogie dazu stehen die Beobachtungen von MARSTEN (zit. nach ROTHMAN 1954) in Australien, der zeigen konnte, daß die Wolle von Schafen minderwertig wird, wenn man die Tiere kupferfrei ernährt. Der Effekt des Kupfers ist spezifisch. Er ist der einzige Faktor, von dem man mit Sicherheit sagen kann, daß er den Verhornungsprozeß primär beeinflusst (ROTHMAN (1954)).

Bei sinngemäßer Anwendung dieser Befunde ist auch hier zu folgern, daß der eingangs erwähnte Kupfergehalt der Keratohyalinkörner außer Frage gestellt wird. Man muß annehmen, daß das Kupfer an das Ribonukleinsäuremolekül gebunden ist, bei Aufbrauch dieser Säure frei wird und somit als Katalysator zur Verfügung steht.

Nachdem also auch die Anwesenheit des Kupfers gezeigt werden konnte, scheint der Ansicht nichts mehr im Wege zu stehen, daß die -S-S-Brücken tatsächlich aus der Oxydation vom Sulfhydril zum Disulfid stammen. KLARMANN (1961) hat sich in jüngster Zeit ebenfalls in diesem Sinne ausgesprochen.

IV. Zusammenfassung.

Es wird das Auftreten, die Morphologie und Histochemie der Keratohyalinkörner beschrieben. Die zahlreich sich widersprechenden Ansichten über ihre Entstehung werden einander gegenübergestellt. Es besteht bis heute keine völlige Klarheit über die Bildungsweise der Keratohyalingranula.

Wir glauben, daß die Keratohyalinkörner-Entstehung ein komplexes Geschehen ist, das sich im Cytoplasma unter Mitwirkung von ribonukleinsäurehaltigem Nucleolarmaterial abspielt.

Das Wesen der Verhornung im Lichte der letzten achtzig Jahre wird aufgezeigt, wobei die wesentlichen Arbeiten der einzelnen Zeitepochen angeführt und abwägend beleuchtet werden. Dabei wird besonderes Augenmerk auf die Tonofibrillen und auf ihr korrespondierendes Verhalten zu den Keratohyalinkörnern gelegt.

Die Keratinisation ist eine Proteinbiosynthese. Bei Anwendung der neuesten Vorstellungen über die Proteinbiosynthese zeigt sich, daß hierzu u.a. Ribonukleinsäure und Ribonukleotidpartikel erforderlich sind.

Der von manchen Autoren infrage gestellte Ribonukleinsäuregehalt der Keratohyalinkörner wird mit Bestimmtheit angenommen. Es wird vermutet, daß die vorwiegend im Stratum granulosum auftretenden Partikel die gesuchten Ribosomen sind. Daraus würde folgende Vorstellung über das Wesen der Verhornung unter besonderer Berücksichtigung der Keratohyalinkörner resultieren:

In Anwesenheit der Metabolithen des Stratum basale werden Aminosäuren peptidartig miteinander verknüpft. Dadurch entstehen die Tonofilamente, die als Keratinvorstufe angesehen werden. Durch peptidartige Verknüpfung der Tonofilamente werden die Tonofibrillen gebildet. Dieser Vorgang ist in der Körnerschicht abgeschlossen.

Im Stratum granulosum findet unter dem Einfluß der ribonukleinsäurehaltigen Keratohyalinkörner und der Ribosomen die Proteinbiosynthese statt, wobei die Tonofibrillen zu Keratin konsolidiert werden.

Unter dem katalysatorischen Einfluß des an das Ribonukleinsäure-Molekül gebundenen Kupfers werden die Polypeptidketten durch -S-S-Brücken vulkanisiert.

Es wird vermutet, daß die Disulfidbrücken aus der Oxydation vom Sulfhydryl zum Disulfid stammen.

Die Keratinisation spielt sich in ein bis zwei Zellenlagen ab, wobei die Zellelemente rasch homogenisiert werden.

Nachwort

Es sei mir abschließend gestattet, Herrn Professor Dr. A. Marchionini für die Möglichkeit der Durchführung dieser Arbeit in seiner Klinik zu danken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. Th. Nasemann für die freundliche Überlassung des interessanten Themas, für die großzügige Bereitschaft der Einsichtnahme wertvollen Literaturmaterials und für die lebenswürdige, überaus schnelle Durchsicht dieser Arbeit.

V. Literaturverzeichnis.

- (1) ALBRIGHT, zit. nach HORSTMANN und KNOOP in
Zschr.Zellforsch., 47, 348 (1958)
- (2) APOLANT, Arch.Dermat.Syph., 57, 268 (1901)
- (3) APOLANT, Über den Verhornungsprozeß.
Arch.Dermat.Syph., 60, 299 (1902)
- (4) ASTBURY, zit. nach GIROUD und LEBLOND in
Ann.N.Y.Acad.Sc. 53, 613 (1951)
- (5) ASTBURY, zit. nach SELBY in J.Investigat.Dermat.,
Baltimore 29, 131 (1957)
- (6) ASTBURY and WOODS, The X-ray interpretation of the
Structure and elastic properties of
hair keratin. Nature, 126, 913 (1930)
- (7) AUFHAMMER, zit. nach UNNA in Berliner klin.Wschr.
58,1, 447 (1921)
- (8) BARGMANN, W., Histologie und Mikroskopische Anatomie
des Menschen. Georg Thieme Verlag,
Stuttgart 1956
- (9) v.BERGMANN, zit. nach UNNA in Arch.Dermat.Syph.,
99, 435 (1910)
- (10) BERING, Fr., Zur feineren Anatomie der Oberhaut
Arch.Dermat.Syph., 74, 331 (1905)
- (11) BIRBECK, zit. nach SELBY in J.Investigat.Dermat.,
Baltimore 29, 131 (1957)
- (12) BIZZOZERO, E., Experimentelle Studien über Kerato-
hyalin, Eleidin und Parakeratose.
Arch.Dermat.Syph., 97, 55 (1909)
- (13) BLASCHKO, zit. nach BIZZOZERO in Arch.Dermat.Syph.,
97, 55 (1909)
- (14) BLASCHKO, zit. nach PATZELT in Zschr.mikrosk.-anat.
Forsch., Leipzig 5, 423 (1926)
- (15) BRACHET, zit. nach LEUCHTENBERGER und LUND in
Experimental Cell Research 2, 150 (1951)
- (16) BRAUN-FALCO, O., Das Wesen des parakeratotischen
Verhornungsmodus aus histochemischer
Sicht. Klin.Wschr. 23, 1182 (1957)

- (17) BRODY, I., An ultrastructural study on the
 role of the keratohyalin granules
 in the keratinization process.
 J.Ultrastruct.Res. 3, 84 (1959)
- (18) BRODY, I., An electron microscopic investigation
 of the keratinization process in the
 epidermis. Acta dermat.-venereol.,
 40, 74 (1960)
- (19) BÜCHNER, F., Allgemeine Pathologie. Berlin und
 Wien: Urban und Schwarzenberg-Verlag
 1956.
- (20) BURCKHARDT, W., Atlas und Praktikum der Dermatologie
 und Venerologie. Berlin und Wien:
 Urban und Schwarzenberg-Verlag 1955.
- (21) BUZZI, zit. nach ROTHMAN in Handbuch der Haut- und
 Geschlechtskrankheiten. Berlin:
 Springer-Verlag I,2, 161 (1929)
- (22) CASPERSSON, zit. nach LEUCHTENBERGER and LUND in
 Experimental Cell Research 2, 150 (1951)
- (23) CASPERSSON, zit. nach BÜCHNER in Berlin und Wien:
 Urban und Schwarzenberg-Verlag 1956.
- (24) CHAMPETIER, zit. nach SELBY in J.Investigat.Dermat.
 Baltimore 29, 131 (1957)
- (25) CHARLES, A. and G.G. SMIDDY: The tonofibrils of the
 human epidermis. J.Investigat.Dermat.,
 Baltimore 29, 5 (1957)
- (26) CHARLES, A., An electron microscope study of
 cornification in the human skin.
 J.Investigat.Dermat., 33, 65 (1959)
- (27) DERKSEN, J.C. and G.C.HERINGA and WEIDINGER: On
 keratin and cornification. Acta Neerl.
 morph. 1, 31 (1937)
- (28) DERKSEN, J.C. and G.C.HERINGA: Verhornung und Tono-
 fibrillen der Epidermis. Polska gaz.
 lek. 29, 592 (1936)
- (29) ERNST, P., Studien über pathologische Verhornung
 mit Hilfe der Gram-schen Methode.
 Zbl.Haut-Geschl.krkh. 37, 187 (1898)

- (30) FELIX, K., J.MAYR, P.W.SCHMIDT: Chemie der Stoff-
wechselvorgänge der Haut. Arch.
Dermat.Syph., 184, 140 (1943)
- (31) FICK, J., Über metachromatische Färbung des
Keratohyalin durch Kresylechtviolett.
Arch.Dermat.Syph., 69, 238 (1904)
- (32) FLESCH, P., Chemical data on human epidermal
keratinization and differentiation.
J.Investigat.Dermat., Baltimore
31, 63 (1958)
- (33) GANS, O., Zur Histo- und Topochemie der gesunden
und kranken Haut. Arch.Dermat.Syph.,
161, 607 (1930)
- (34) GANS, O., zit. nach ROTHMAN in Physiologie and
Biochemistry of the skin. Chikago 1954.
- (35) GIROUD, A., H.BULLIARD: Glutathion et Keratine.
Dermat.Wschr., Leipzig 86, 714 (1928)
- (36) GIROUD, A., H.BULLIARD: La keratinisation de l'epi-
derme et des phanères. Gnèse des
substances sonfrées de la kératine.
Zbl.Haut-Geschl.krhk. 37, 592 (1931)
- (37) GIROUD und CHAMPETIER zit. nach LEUCHTENBERGER and
LUND in Experimental Cell Research
2, 150 (1951)
- (38) GIROUD, A., C.P.LEBLOND: The keratinization of
epidermis and its derivates especially
the hair, as shown by X-ray diffrac-
tion and histochemic studies.
Ann.N.Y.Acad.Sc. 53, 613 (1951)
- (39) GIROUD, zit. nach SELBY in J.Investigat.Dermat.,
Baltimore 29, 131 (1957)
- (40) GOLODETZ, zit. nach ROTHMAN in Handbuch der Haut-
und Geschlechtskrankheiten. Berlin:
Springer-Verlag I,2, 161 (1929)
- (41) HERINGA, zit. nach ROTHMAN in Arch.Dermat.Syph.,
200, 23 (1955)
- (42) HERXHEIMER, K., E.NATHAN: Über Herkunft und Ent-
stehung des Keratohyalin. Arch.
Dermat.Syph., 123, 399 (1916)

- (43) HOEPKE, Handbuch der mikroskopischen Anatomie.
Berlin: Springer-Verlag III,1, (1927)
- (44) HORSTMANN, E., Die Haut. Handbuch der mikroskopischen
Anatomie. Berlin: Springer-Verlag
III,3, (1957)
- (45) HORSTMANN, E., A.KNOOP: Elektronenmikroskopische
Studien an der Epidermis.
Zschr.Zellforsch., 47, 348 (1958)
- (46) HORSTMANN, E., Die elektronenmikroskopische Struktur
der Haut. Archiv für klinische und
experimentelle Dermatologie 211,
18 (1960)
- (47) HUNTER, R., H.PINKUS: The effect of oral Vitamin A
on the number of keratin cells of
human epidermis. J.Investigat.Dermat.,
Baltimore 37, 459 (1961)
- (48) JEFFREY, G.M., J.SIKORSKY, H.J.WOODS: The microfi-
brillary structure of keratinfibres.
Proceedings of international wool
textil research conference.
Australia 1955.
- (49) JUDIN, zit. nach UNNA in Arch.Dermat.Syph., 99,
435 (1910)
- (50) KARLSON, P., Kurzes Lehrbuch der Biochemie.
Stuttgart: Georg Thieme-Verlag 1961.
- (51) KLARMANN, E.M., in Medicinal Chemistry. Second
Edition. Interscience Publishers. INC.
New York 1960.
- (52) KOLLMANN, M., Verschiedenheiten der Verhornungsvor-
gänge. Die Hautkegel der Lamprete.
Zbl.Haut-Geschl.krkh. 11, 292 (1924)
- (53) KREIBICH, G., Keratohyalin. Arch.Dermat.Syph.,
121, 313 (1915)
- (54) KREIBICH, G., Keratohyalin. Arch.Dermat.Syph.,
161, 729 (1915)
- (55) KROMAYER, zit. nach BIZZOZERO in Arch.Dermat.Syph.,
97, 55 (1909)

- (56) KÜHNE, zit. nach UNNA in Jena: Gustav Fischer-Verlag 1913.
- (57) LADEN, E., I.LINDEN, J.ERICKSON: Study of normal skin with the electron microscope. A.M.A. Archives of Dermatology 71, 219 (1955)
- (58) LADEN, E., P.GETHNER, J.ERICKSON: Electron microscopic study of keratohyalin in the formation of Keratin. J.Investigat. Dermat., Baltimore 28, 327 (1957)
- (59) LANGERHANS, zit. nach UNNA in Berliner klin.Wschr. 58,1, 447 (1921)
- (60) LEBLOND, C.P., Histological structure of hair, with a brief comparison to other epidermal appendages and epidermis itself. Ann.N.Y.Acad.Sc. 53, 464 (1951)
- (61) LEDERMANN, RATKOWSKI: Die mikroskopische Technik im Dienste der Dermatologie. Arch. Dermat.Syph., 27, 245 (1894)
- (62) LENSING, zit. nach ROTHMAN in Physiologie and Biochemistry of the skin. Chikago 1954.
- (63) LEUCHTENBERGER, C., H.Z.LUND: The chemical nature of the so called keratohyaline granules of the stratum granulosum of the skin. Experimental Cell Research 2, 150 (1951)
- (64) LEWIN, zit. nach ROTHMAN in Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten. Berlin: Springer-Verlag I,2, 161 (1929)
- (65) LEWIN, zit. nach ROTHMAN in Physiologie and Biochemistry of the skin. Chikago 1954.
- (66) LIEBREICH, zit. nach ROTHMAN in Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten. Berlin: Springer-Verlag I,2, 161 (1929)
- (67) LUDFORD, J., Cell organs during keratinization in normal and malignant growth. Quart.J. Micros.Sc., 69, 273, 27 (1924)
- (68) MARSCHNER, zit. nach ROTHMAN in Arch.Dermat.Syph., 200, 23 (1955)

- (69) MATOLTSY, G., C.BALSAMO: A study of the components of the cornified epithel of human skin. J.Biophys. and Biochem.Cytol. 1, 339 (1955)
- (70) MATOLTSY, G., G.F.ODLAND: Investigation of the structure of the cornified epithelium of the human skin. J.Biophys. and Biochem.Cytol. 1, 191 (1955)
- (71) MEIROWSKY, E., G.BEHR: Some aspects of the Physiology and Pathology of cornification. J.Investigat.Dermat., Baltimore 10, 343 (1948)
- (72) MEIROWSKY, E., L.W.FREEMAN: Molecular aspects of cornification. J.Investigat.Dermat., Baltimore 21, 83 (1953)
- (73) MERCER, zit. nach SELBY in J.Investigat.Dermat., Baltimore 29, 131 (1957)
- (74) MERTSCHING, zit. nach PATZELT in Zschr.mikrosk.-anat. Forsch., Leipzig 5, 423 (1926)
- (75) MIESCHER, G., Die Haut als Organ der Abwehr. Hautarzt, 8, 88 (1957)
- (76) MOBERGER, G., P.DE: A cytochemical study of the cellular granules in the stratum granulosum of the epidermis. Experimental Cell Research 8, 578 (1955)
- (77) MONTAGNE, W., A.EISEN, A.H.RADEMACHER, B.H.CHASE: Histology and cytochemistry of human skin. VI. The distribution of sulf-hydril and disulfide. J.Investigat. Dermat., Baltimore 33, 23 (1954)
- (78) MOULIN-BUITENZORG, F.de, Der Verhornungsprozeß der Haut und seiner Derivate. Anat.Anz., Jena 56, 461 (1923)
- (79) MÜRING, zit. nach FLESCHE in J.Investigat.Dermat., Baltimore 31, 63 (1958)
- (80) NADEL, zit. nach CHARLES in J.Investigat.Dermat., Baltimore 33, 65 (1959)
- (81) NETTER, H., Theoretische Biochemie. Berlin: Springer-Verlag 1959.

- (82) NÜRNBERGER, L., Zur Kenntnis des Keratohyalins.
Klin.Wschr. 41, 1961 (1928)
- (83) ODLAND, G.F., The fine structure of the inter-
relationship of cells in the human
epidermis. J.Biophys. and Biochem.
Cytol. 4, 529 (1958)
- (84) ODLAND, G.F., A submicroscopic granular component
in human epidermis. J.Investigat.
Dermat., Baltimore 34, 11 (1960)
- (85) OPDYKE, zit. nach ROTHMAN in Physiologie and Bio-
chemistry of the skin. Chikago 1954.
- (86) PARKHURST, zit. nach ROTHMAN in Physiology and Bio-
chemistry of the skin. Chikago 1954.
- (87) PASSINI, zit. nach PATZELT in Zschr.mikrosk.-anat.
Forsch., Leipzig 5, 423 (1926)
- (88) PATZELT, H., Zum Bau der menschlichen Epidermis.
Zschr.mikrosk.-anat.Forsch., Leipzig
5, 423 (1926)
- (89) PATZELT, H., Bau und Verhornung der menschlichen
Epidermis. Wien.med.Wschr. Jg.78,
21, 663 (1928)
- (90) PAULING, C., Compound helical configurations of
polypeptid chains, structure of
proteins of the alpha-Keratin type.
Nature 171, 59 (1953)
- (91) PEASE, C.D., Electron microscopy of human skin.
Amer.J.Anat. 89,90, 469 (1951)
- (92) PEASE, zit. nach HORSTMANN und KNOOP in Zschr.Zell-
forsch., 47, 348 (1958)
- (93) PEASE, zit. nach SELBY in J.Investigat.Dermat.,
Baltimore 29, 131 (1957)
- (94) PETERSEN, zit. nach HORSTMANN in Handbuch der mikro-
skopischen Anatomie. Berlin: Springer-
Verlag III,3, (1957)
- 95) PETRY, G., Desmosomen. Dtsch.med.Wschr. 19,
1012 (1962)

- (96) PINKUS, H., Handbuch der Haut- und Geschlechts-
krankheiten. Berlin: Springer-
Verlag I,1, (1927)
- (97) PINKUS, H., Anatomy of the skin. Dermatologica.
120, 231 (1960)
- (98) POSNER, zit. nach UNNA in Berliner klin.Wschr.,
58,1, 447 (1921)
- (99) RABL, H., Bleiben die Protoplasmafasern in
der Körnerschicht der Oberhaut er-
halten? Arch.Dermat.Syph.,41,1 (1897)
- (100) RABL, H., Untersuchung über die menschliche
Oberhaut und ihre Anhangsgebilde
mit besonderer Rücksicht auf die
Verhornung. Arch.Dermat.Syph.,
48, 285 (1899)
- (101) RABL, zit. nach UNNA in Berliner klin.Wschr.,
58,1, 447 (1921)
- (102) RANVIER, zit. nach BIZZOZERO in Arch.Dermat.Syph.,
97, 55 (1909)
- (103) RANVIER, zit. nach UNNA in Berliner klin.Wschr.,
51,1, 695 (1914)
- (104) RECKLINGHAUSEN, zit. nach UNNA in Wien: Franz
Deuticke-Verlag 1928.
- (105) REINCKE, zit. nach BIZZOZERO in Arch.Dermat.Syph.,
97, 55 (1909)
- (106) RENAUT, zit. nach HOEPKE in Handbuch der mikro-
skopischen Anatomie. Berlin:
Springer-Verlag III,1, (1927)
- (107) RICHTER, R., Untersuchungen über Keratin. Arch.
Dermat.Syph., 177, 237 (1938)
- (108) ROE, D.A., A fibrous keratin precursor from
the human epidermis. J.Investigat.
Dermat., Baltimore 27, 1 (1956)
- (109) ROE, D.A., Further studies of a fibrous keratin
precursor from the human epidermis.
Zbl.Haut-Geschl.krkh. 98, 249 (1957)
- (110) ROE, zit. nach FLESCH in J.Investigat.Dermat.,
Baltimore 31, 63 (1958)

- (111) ROSENSTADT, B., Über das Epitrychium des Hühnchens.
Arch.Dermat.Syph., 48, 288 (1899)
- (112) ROSENSTADT, B., Über den Verhornungsprozeß. Arch.
Dermat.Syph., 66, 178 (1903)
- (113) ROTHMAN, St., SCHAAF: Handbuch der Haut- und Ge-
schlechtskrankheiten. Berlin:
Springer-Verlag I,2, 161 (1929)
- (114) ROTHMAN, St., Physiology and Biochemistry of the
skin. Chikago 1954.
- (115) ROTHMAN, St., Physiologische und pathologische
Verhornung. Arch.Dermat.Syph.,
200, 23 (1955)
- (116) RUDALL, zit. nach CHARLES und SMIDDY in J.Investigat.
Dermat., Baltimore 29, 5 (1957)
- (117) RUDALL, zit. nach GIROUD und LEBLOND in Ann.N.Y.
Acad.Sc. 53, 613 (1951)
- (118) SANTI, zit. nach ROTHMAN und SCHAAF in Handbuch
der Haut- und Geschlechtskrankhei-
ten. Berlin: Springer-Verlag I,2,
161 (1929)
- (119) SCHMIDT, zit. nach DERKSEN und HERINGA in Polska
gaz.lek. 29, 592 (1936)
- (120) SCHMIDT, zit. nach ROTHMAN in Physiology and Bio-
chemistry of the skin. Chikago 1954.
- (121) SCOTT, E.J.van, P.FLESCH: SH-Gruppen und SS-Bin-
dungen bei der normalen und patho-
logischen Verhornung. Dermat.Wschr.,
Leipzig 132, 800 (1955)
- (122) SELBY, C.C., An electron microscopy study of
thin sections of human skin.
J.Investigat.Dermat., Baltimore 29,
131 (1957)
- (123) SHELDON, H., H.ZETTERQVIST: Experimentally
induced changes in mitochondrial
morphology: Vitamin A deficiency.
Experimental Cell Research 10,
225 (1955)

- (124) SIEBERT, M., Beitrag zur Histochemie der normalen und pathologischen Verhornung. Dermat.Wschr., Leipzig 26, 673 (1958)
- (125) SOGNAES, zit. nach HORSTMANN und KNOOP in Zschr. Zellforsch., 47, 348 (1958)
- (126) SPIER, H.W., P.v.CANETHEM: Zur Histochemie der Verhornung. Arch.Dermat.Syph., 206, 344 (1957)
- (127) STEIGLEDER, G.K., Die Histochemie der Epidermis und ihrer Anhangsgebilde. Zbl.Haut-Geschl.krkh. 97, 129 (1957)
- (128) SUCHARD, zit. nach BIZZOZERO in Arch.Dermat.Syph., 97, 55 (1909)
- (129) UNNA, P.G., Über das Wesen der normalen und pathologischen Verhornung. Arch. Dermat.Syph., 37, 241 (1896)
- (130) UNNA, P.G., GOLODETZ: Neue Studien über die Hornsubstanz. Mhefte prakt.Dermat. 44, 399 (1907)
- (131) UNNA, P.G., Über die Zusammensetzung und die Bedeutung der Hornsubstanzen. Med.Klin. 4, 1277 (1908)
- (132) UNNA, P.G., Über die Verhornung. Arch.Dermat. Syph., 99, 435 (1910)
- (133) UNNA, P.G., Biochemie der Haut. Jena: Gustav Fischer-Verlag 1913.
- (134) UNNA, P.G., Zur Chemie der Zelle. Berliner klin. Wschr. 51,1, 695 (1914)
- (135) UNNA, P.G., Die Bedeutung der Hornschicht. Med. Klin. 16, 1276 (1920)
- (136) UNNA, P.G., Von der Stachelschicht zur Hornschicht. Berliner klin.Wschr. 58,1, 447 (1921)
- (137) UNNA, P.G., Keratohyalin. Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten. Berlin: Springer-Verlag 1,2, 590 (1927)

- (138) UNNA, P.G., Histochemie der Haut. Wien: Franz Deuticke-Verlag 1928.
- (139) VEZEKÉNY, C., Beiträge zur Histochemie der Verhornung. Zbl.Haut-Geschl.krkh. 107, 1960 (1961)
- (140) WALDEYER, F., Über Bau und Verhornung der menschlichen Oberhaut. Arch.mikrosk.Anat. 56, 169 (1900)
- (141) WALDEYER, zit. nach UNNA in Berliner klin.Wschr. 58,1, 447 (1921)
- (142) WALDEYER, zit. nach UNNA in Wien: Franz Deuticke-Verlag 1928.
- (143) WILFRE, H.WARD, H.P.LUNDGREN: The formation, composition and properties of the keratins. Advances in Protein Chemistry 9, 243 (1954)
- (144) WOLF, zit. nach SIEBERT in Dermat.Wschr., Leipzig 26, 673 (1958)
- (145) WODINSKY, zit. nach CHARLES in J.Investigat.Dermat. 33, 65 (1959)
- (146) WOODS, zit. nach SELBY in J.Investigat.Dermat., Baltimore 29, 131 (1957)
- (147) ZABLUDOWSKY, Verhornungsprozeß während des Embryonallebens der Vögel. Arch. Dermat.Syph., 12, 310 (1880)
- (148) ZELICKSON, A., F.HARTMANN: An electron study of human epidermis. J.Investigat. Dermat., Baltimore 36, 65 (1961)
- (149) ZELICKSON, A., Normal human keratinization processes as demonstrated by electron microscopy. J.Investigat.Dermat., Baltimore 37, 369 (1961)
- (150) ZILLIG, W., Die Synthese der Proteine in der Zelle. Dtsch.med.Wschr. 83, 980 (1958)

Lebenslauf

Als Sohn des Kaufmanns Paul Büchtemann, gest. 1955, und seiner Ehefrau Elisabeth Büchtemann, geb. Scholefield, wurde ich in Hamburg am 18.10.1929 geboren.

Volksschulbesuch von 1936 bis 1940 in Hamburg. Anschließend Besuch der Oberschule für Jungen, Christianeum in Hamburg von 1940 bis 1948.

Im Oktober 1948 Feststellung einer Lungentbc. Heilstättenaufenthalt bis zum Frühjahr 1951. Im Winter 1952 Rückkehr in die Hamburger Oberschule. Rückfall der Lungenerkrankung im Januar 1952. Erste Lungenoperation (Pneumolyse). Heilstättenaufenthalt bis August 1952.

Vom September 1952 bis zum Juli 1953 Schulbesuch der Oberrealschule in Oberstdorf/Allgäu. Abitur Juli 1953.

Im Wintersemester 1953/54 Immatrikulation an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität in München. Physikum 1956.

1958 zweiter Rückfall der Lungenerkrankung. Zweite Lungenoperation (Resektionsbehandlung) im Sommer 1958 mit anschließendem Heilstättenaufenthalt.

Eheschließung mit Godela Orff 1959. Wiederaufnahme des Studiums im Sommersemester 1959. Medizinisches Staatsexamen am 15.2.1961.

Vom 1.7.1961 bis 1.3.1962 Medizinalassistententätigkeit auf der thoraxchirurgischen Abteilung des Krankenhauses r.d.Isar, München.

Vom 1.3.1962 bis zum September 1962 Dissertationsarbeit.

